

**VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNG KARDIOVASKULÄRER
WIRKUNGEN VON ANTIHYPERTENSIVA
AN NORMOTENSIVEN RATTEN
IN CHLORALOSE - NARKOSE**

HERBERT HAIN

1988

Disbui. München

1988





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555421_0032

Aus dem Walther-Straub-Institut für Pharmakologie
und Toxikologie der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Vorstand: Prof. Dr. Forth

Arbeit angefertigt unter der Leitung von
Prof. Dr. Wolfgang Felix

vorgelegt über

Prof. Dr. A. Petter

Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNG KARDIOVASKULÄRER WIRKUNGEN VON
ANTIHYPERTENSIVA AN NORMOTENSIVEN RATTEN IN CHLORALOSE-NARKOSE

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

von

Herbert Hain
aus Eppenreuth

München 1988

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. M. Rüsse

Referent: Prof. Dr. A. Petter

Korreferent: Prof. Dr. J. Wittmann

Tag der Promotion: 26. Februar 1988

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
EINLEITUNG	1
SCHRIFTTUM	6
A) Steuerung des systemischen Blutdrucks	6
B) Wirkungsmechanismen von Antihypertensiva	11
1.) Diuretika: Hydrochlorothiazid	11
2.) Beta-Blocker: Pindolol	12
3.) Alpha-Blocker: Prazosin	13
4.) Serotonin-Antagonisten: Ketanserin	14
5.) Vasodilatatoren: Dihydralazin	15
6.) Calciumblocker: Nifedipin	16
7.) Antisymphotonika	17
a) Clonidin	17
b) Alpha-Methyldopa	18
8.) Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) -Hemmstoffe: Captopril	19
METHODIK	20
ERGEBNISSE	27
A) Versuchsablauf	27
B) Kontrollen	28
C) Erläuterungen zur Darstellung	31
D) Wirkungen der einzelnen Antihypertensiva	33
1.) Prazosin	33
2.) Pindolol	40
3.) Dihydralazin	47
4.) Nifedipin	54
5.) Clonidin	61
6.) Ketanserin	68
7.) Hydrochlorothiazid, Alpha-Methyldopa, Captopril	75
DISKUSSION	76
A) Allgemeine Beurteilung des Verfahrens	76
B) Vergleichende Beurteilung der kardiovaskulären Wirkungen	80

1.) Antihypertensiva mit verzögert einsetzender Wirkung	80
2.) Anhaltende Veränderungen der Kreislaufparameter	81
3.) Akute Veränderungen der Kreislaufparameter	84
4.) Periphere Wirkung der Antihypertensiva	87
5.) Einfluß der Antihypertensiva auf den Baroreflex	90
C) Schlußbetrachtung	94
 ZUSAMMENFASSUNG	 95
 SUMMARY	 97
 LITERATURVERZEICHNIS	 99

EINLEITUNG

Die chronische arterielle Hypertonie gehört weltweit zu den häufigsten Erkrankungen. Epidemiologische Studien in den USA haben gezeigt, daß bei 13 bis 28% der erwachsenen Bevölkerung eine eindeutige Hypertonie vorliegt (Losse, 1977). Sie stellt damit das am weitesten verbreitete, schwere chronische Gesundheitsproblem dar, da sie ein hohes Risiko kardiovaskulärer Komplikationen mit sich bringt. Zahlreiche Therapiestudien haben zweifelsfrei nachgewiesen, daß eine medikamentöse Behandlung des Hypertonikers die Krankheitshäufigkeit vermindert und die Lebenserwartung verlängert (Holzgreve, 1982).

80-85% aller chronischen Bluthochdruckformen sind der sogenannten primären oder essentiellen Hypertonie zuzuordnen, deren Pathogenese und Ätiologie noch weitgehend ungeklärt sind (Losse, 1977). Es gilt aber als gesichert, daß es sich dabei um eine multifaktorielle genetische Störung, z.B. Störungen der neuralen, kardialen, vaskulären und chemischen Regulation, handelt (Sarre, 1978). Guyton (Literatur Sarre, 1978) nimmt ein System vielfach vermaschter Regelkreise an, bei denen nicht eines geändert werden kann, ohne daß die anderen in Mitleidenschaft gezogen werden. Bei den sekundären Hypertonieformen (ca. 15-20% aller chronischen Bluthochdruckformen) liegen primäre Erkrankungen bestimmter Organe (z.B. Nierenarterienstenose) vor. Hier liegt also eine qualitative Änderung eines bestimmten Faktors oder Regelkreises vor, die aber durch "Verstimmung" des ganzen Systems zum Hochdruck führt (Sarre, 1978).

Das Steuersystem des Organismus für die Blutdruckregulation ist als Regelkreis aufgebaut. Periphere Rezeptoren in den Gefäßen, die wichtigsten sind die Barorezeptoren, vermitteln den Istwert, der im Vasomotorenzentrum (=Regler) mit dem Sollwert verglichen wird. Abweichung des Istwerts vom Sollwert (=Regelabweichung) korrigiert das Vasomotorenzentrum mit

Hilfe der peripheren Stellglieder, wobei deren wichtigste das Herz-Minuten-Volumen, der periphere Widerstand und das venöse Angebot sind. Der Regelkreis wird über einen Reflexbogen bewerkstelligt (Gauer, 1972). Auf diese Weise kann der Organismus plötzlich auftretenden Blutdruckänderungen sofort entgegenwirken und den Blutdruck wieder auf den Sollwert einregulieren. So führt z.B. eine Erhöhung des Drucks im Bereich der Pressorezeptoren (Erklärung siehe Schrifttum) des Karotissinus zu einer Reflexbradykardie und Reflexdilatation der peripheren Blutgefäße.

Heymans (1956) stellte fest, daß beim (experimentellen) Bluthochdruck nach kurzer Zeit der Karotis-Sinus auf das neue Druckniveau eingestellt und auf dieses pathologische Druckniveau einreguliert ist. Die Pressorezeptoren sind sozusagen nur für akute Druckänderungen gebaut und passen sich an chronische Druckänderungen an, wie viele andere Regelorgane.

Im Steuersystem des Organismus ist bei der chronischen Hypertonie also der Sollwert des Blutdrucks erhöht. Antihypertensive Pharmaka wirken in diesem pathologisch verstellten Regelkreis wie Störfaktoren, die eine Blutdrucksenkung hervorrufen. Dabei kann der Angriffspunkt je nach Wahl des Medikaments an verschiedenen Stellen des Systems erfolgen. Die Barorezeptorenreflexe versuchen, diese (vermeintliche) Störung auszugleichen. Eine Blutdrucksenkung beantworten sie mit neurogen, zum Teil auch humoral vermittelten Impulsen, durch welche die Herzfrequenz erhöht, die Herzkraft verstärkt und der periphere Widerstand erhöht werden soll. Dadurch sinkt der Blutdruck weniger stark, als dies ohne diese Gegenregulation der Fall wäre (siehe unten Abb. 1: Felix, 1981). Die Art und Stärke dieser Kompensation ist von entscheidender Bedeutung für die Einsatzmöglichkeit eines Antihypertensivums bei den verschiedenen Hypertonieformen. Die Auswahl der Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen für die Behandlung des Bluthochdrucks wird aber nicht nur durch den Angriffspunkt des vorgesehenen Pharmakons bestimmt (zugrundeliegende Hoch-

druckursache), sondern auch durch ihr Potential, unerwünschte Effekte hervorzurufen. Die Folge ist, daß sich mit steigendem Alter und zunehmender Multimorbidität die Palette der geeigneten Antihypertensiva einengt (Tschöpe und Weber, 1986). Zusätzlich wird der Indikationsbereich bei bereits länger bestehendem Bluthochdruck durch sekundäre hypertoniebedingte Komplikationen eingeschränkt, z.B. Sympathikusaktivierung, Änderungen des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems, langsam zunehmende Gefäßsklerose, Beeinflussung der Nieren-, Herz- und Gefäßfunktion (Sarre, 1978).

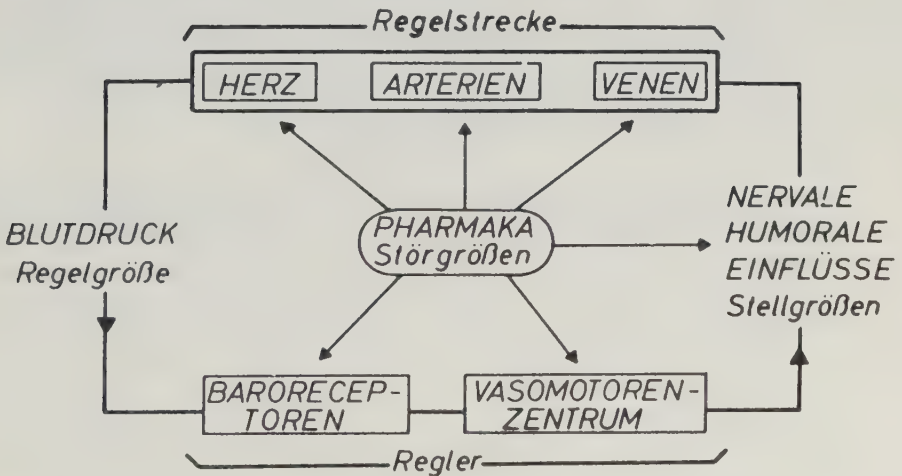


Abb. 1: Angriffspunkte von Pharmaka (Antihypertensiva) im Kreislaufregulationssystem des Organismus: Schematische Darstellung nach Felix (1981).

Tschöpe und Weber (1986) stellen aus klinisch-pharmakologischer Sicht vor allem folgende Anforderungen an antihypertensiv wirkende Substanzen:

1. Unerwünschte Wirkungen, insbesondere schwerer Art, sollen ausgeschlossen sein.
2. Die Blutdrucksenkung soll nicht abrupt erfolgen, möglichst lange anhalten und im individuell notwendigen Maß dosierbar sein.
3. Adaptationsmechanismen zur Blutdruckregulation sollen soweit erhalten bleiben, daß sie akuten Erfordernissen begegnen können.

Diese Kriterien zeigen, daß für den klinischen Einsatz eines Antihypertensivums nicht nur sein Wirkungsmechanismus sondern auch die Stärke und Geschwindigkeit der kardiovaskulären Wirkungen (und Nebenwirkungen) von entscheidender Bedeutung sind. Weiterhin sollte ein gutes Antihypertensivum die Reaktivität des Kreislaufs möglichst wenig beeinträchtigen, so daß der Organismus plötzlichen Anforderungen, vor allem orthostatischer Art, gewachsen ist.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, anhand wesentlicher kardiovaskulärer Parameter zu untersuchen, wo und in welcher Weise Antihypertensiva die Regulationsmechanismen der Kreislaufhomöostase beeinflussen. Dabei sollten die Wirkungsmechanismen der einzelnen blutdrucksenkenden Mittel nicht nur rein qualitativ erfaßt werden sondern es wurde besonderer Wert auf die vergleichende Gegenüberstellung und auf die Geschwindigkeit und Stärke der Kreislaufantwort gelegt. Auf diese Weise sollten die Vor- und Nachteile der untersuchten Antihypertensiva dargestellt und aus therapeutischer Sicht abgewogen werden können. Entscheidend war hierbei, daß die Arzneimittel unter exakt denselben Versuchsbedingungen getestet wurden, um auch eine quantitative Gegenüberstellung der Wirkungen zu ermöglichen.

Wir wählten für unsere Versuche die Kreislaufparameter Blutdruck, Herzfrequenz und peripheren Gefäßwiderstand und unter-

suchten die Änderungen dieser Größen mit steigenden Dosen der Antihypertensiva unter folgenden Gesichtspunkten:

- Akute Wirkungen der Antihypertensiva, die im Zusammenhang mit der (intravenösen) Injektion stehen (=initiale Phase).
- Anhaltende Wirkungen der Antihypertensiva.
- Periphere Wirkung der Antihypertensiva.
- Änderungen der Kreislaufreaktivität unter Antihypertensiva: Prüfung des Baroreflexes.

Anhand der Einteilung der Antihypertensiva nach ihren Wirkungsmechanismus wählten wir für unsere Versuche aus den verschiedenen Wirkstoffgruppen folgende Arzneimittel als jeweilige Vertreter aus:

- a) Diuretika: Hydrochlorothiazid
- b) Beta-Rezeptoren-Blocker: Pindolol
- c) Alpha-Blocker: Prazosin
- d) Serotonin-Antagonisten: Ketanserin
- e) Vasodilatoren: Dihydralazin
- f) Calciumblocker: Nifedipin
- d) Antisymphotonika: Clonidin, Alpha-Methyldopa
- e) Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmstoffe: Captopril

Als Versuchstiere setzten wir Ratten ein, da hier durch Züchtung eine möglichst homogene Testgruppe zur Verfügung stand, z.B. gleiche Rasse (Wistar), gleiches Geschlecht (männlich), gleiches Gewicht (ca. 500g). Die Tiere wurden in Chloralose-Narkose versetzt, da die Regelmechanismen zur Kreislaufhomöostase auch im Schlaf und in Narkose in Tätigkeit sind und sich deshalb am anästhesierten Tier gut untersuchen lassen (Gauer, 1972).



SCHRIFTTUM

A) Steuerung des systemischen Blutdrucks

Der arterielle Blutdruck wird durch das Herzminutenvolumen (Herzfrequenz und Schlagvolumen) und den gesamten peripheren (arteriellen) Gefäßwiderstand bestimmt (Heymans, 1956).

Diese beiden Größen werden über den Barorezeptorenreflex, sowie über höhere zentralnervöse Einflüsse mittels der vegetativen medullären Zentren neurohumoral gesteuert (Gauer, 1972).

Dabei spielen 2 Arten von Nerven die Hauptrolle (Shepherd und Vanhoutte, 1979):

1. Die Nerven, die Noradrenalin aus ihren Endigungen freisetzen und das kardiovaskuläre System aktivieren (adrenerge oder sympathische Nerven).
2. Die Nerven, die Acetylcholin aus ihren Endigungen freisetzen und die Funktion des Herzens und bestimmter Blutgefäße hemmen (cholinerge Nerven).

Das sympathische System hat seinen Ursprung im sog. Vasomotorzentrum, das in ein pressorisches (exzitatorische Fasern) und ein depressorisches (inhibitorische Fasern) Areal unterteilt wird. Es liegt in der Pars lateralis der Formatio reticularis des Hirnstamms. Von hier aus ziehen adrenerge (stimulieren die präganglionären Neurone) und serotoninerge Fasern (hemmen die präganglionären Neurone) zum Ventralhorn des Rückenmarks, werden dort cholinerg umgeschaltet und laufen zu Herz (Sinus- und AV-Knoten, Myokard) und Blutgefäßen (Arterien und Venen). Vor allem die kleinen Arterien und Arteriolen weisen eine ausgeprägte sympathische Innervation auf (Ganong, 1979, Shepherd und Vanhoutte, 1979, Gauer, 1972).

Über den sympathischen Tonus, der auch im Zustand körperlicher Ruhe eine gewisse Aktivität besitzt (sog. Ruhetonus), wird auf diese Weise der Blutstrom im Gewebe (arterielle "Widerstandsgefäße") und das gespeicherte Blutvolumen (venöse "Kapazitätsgefäße") reguliert (Ganong, 1979).

Am Herzen bewirkt sympathische Reizung einen Anstieg von Herzfrequenz (positiv chronotrop) und systolischer Schlagkraft (positiv inotrop). Wichtig ist dabei, daß Noradrenalin hier vor allem über die Beta-1-Rezeptoren wirkt, was sich darin äußert, daß durch Beta-(1)-Blocker eine Ausschaltung der sympathischen Herzwirkung erzielt werden kann (Heymans, 1956, Gauer, 1972)

Auch zirkulierende Katecholamine, die aus dem Nebennierenmark stammen, das ebenfalls unter sympathischer Kontrolle steht, können die beschriebenen sympathischen Wirkungen an Herz und Gefäßen auslösen (Ganong, 1979).

Die cholinergen Fasern des Herzens entstammen dem dorsalen motorischen Vagus Kern im Hirnstamm. Diese Region wird auch als "kardioinhibitorisches Zentrum" bezeichnet, da die Afferenzen der Barorezeptoren aus dem Herz und den großen Gefäßen hier direkt enden und eine Reizung Bradykardie bewirkt. Die vom Vagus Kern ausgehenden präganglionären vagalen Fasern ziehen über den Halsvagus zum Plexus cardiacus, werden dort umgeschaltet und laufen zum Sinusknoten (rechter N. vagus) sowie zum AV-Knoten und His-Bündel (linker N. vagus) (Ganong, 1979, Shepherd und Vanhoutte, 1979).

Die Herzfrequenz wird also sympathisch und vagal gesteuert während die sympathisch gesteuerte Kontraktionskraft cholinerg nicht antagoisierbar ist. Im Gegensatz zur Herzinervation gibt es an den Gefäßen keine systematische zentral reziprok geschaltete parasymphatische Innervation. Eine

Ausnahme bildet hierbei, das sog. "sympathische cholinerge dilatatorische System", dessen Erregung zur Gefäßdilatation der quergestreiften Muskulatur der Extremitäten führt. Diese Dilatation ist cholinerg (Gauer, 1972).

Die Aktivität des Vasomotorenzentrums und des dorsalen Vagus-kerns wird über verschiedene afferente Nervenbahnen moduliert. Dabei kommt als Hauptreflex des kardiovaskulären Systems den Mechanorezeptoren in Karotissinus und Aortenbogen (arterielle Pressorezeptoren) und den Mechanorezeptoren in Herz und Lunge (kardiopulmonale Pressorezeptoren) die zentrale Bedeutung zu. Es handelt sich dabei um Dehnungsrezeptoren in der Wand des Herzens und der Adventitia der Blutgefäße. Die Afferenzen der arteriellen Pressorezeptoren laufen über den Aortennerven mit dem N. vagus (Pressorezeptoren am Aortenbogen) oder über den Karotissinusnerven mit dem N. glossopharyngicus (Barorezeptoren am Karotissinus) zu den Kreislaufzentren (Heymans, 1956, Shepherd und Vanhoutte, 1979).

Der entscheidende Schritt zur Aufklärung der Kreislaufregulation gelang Hering (1924): Er zeigte, daß die Reizung der Wand des Karotissinus Reflexbradykardie und systemische Blutdrucksenkung zur Folge hatte. Dieser Effekt verschwand nach Durchschneiden der Sinusnerven, weshalb Hering sie als Blutdruckzügler bezeichnete.

Anrep und Starling (1925) (Literatur Heymans, 1956) zeigten, daß ein Blutdruckanstieg in Herz und Aorta Dilatation der Hirngefäße bewirkt. Durchtrennen der Vagusnerven hob diese Effekte auf.

Diese Versuche waren der erste klare Beweis dafür, daß es sich bei der Blutdruckregulation um einen reflektorischen Regelkreis handelt, der aus den Barorezeptoren des arteriellen Teils der Zirkulation, ihren afferenten Fasern zum Vasomotoren- und Herz-Hemmungs-Zentrum sowie den efferenten

Leitungen von diesen Zentren besteht. Mit Hilfe dieser Selbststeuerung hält sich der Kreislauf also möglichst in einer durch die dauernde Erregung seiner pressorezeptorischen Nerven (Aorten- und Karotissinus-Nerven) eingestellten mittleren Gleichgewichtslage (=Sollwert) aufrecht (Koch, 1932).

Durch Reizung der arteriellen Barorezeptoren werden folgende Reflexantworten ausgelöst (Heymans, 1956):

- Dilatation der arteriellen Widerstands- und der venösen Kapazitätsgefäße und dadurch Blutdruckabfall (sympathisch vermittelt).
- Senkung der Herzfrequenz und damit des Herzminutenvolumens (parasympathisch vermittelt).

In Versuchen am isoliert perfundierten Karotissinus oder am isoliert perfundierten Aortenbogen wurde der Aktivitätsbereich der Barorezeptoren ermittelt (sog. "Blutdruckcharakteristik"). Kirchheim (1976) faßte die Ergebnisse verschiedener Autoren am anästhesierten Hund zusammen: Unter einem Perfusionsdruck von 45-70 mm Hg reagierten die Mechanorezeptoren nicht mehr. Zwischen 120 und 140 mm Hg lag der Bereich ihrer maximalen Sensivität und ab Drücken von 170-200 mm Hg konnte keine weitere Wirkung mehr erzielt werden.

Die Aktivität der Barorezeptoren wird nicht nur durch die Änderung des mittleren Druckes sondern auch durch die Größe der Druckamplitude, der Steilheit des Druckanstieges und die Höhe der Herzfrequenz bestimmt. Dieses Verhalten wird auch als "Differentialquotientenempfindlichkeit" bezeichnet (Gauer, 1972).

Die kardiopulmonalen Rezeptoren befinden sich an der Einmündung der großen Hohlvene in den rechten Vorhof, im linken Ventrikel und in der Lunge. Reizung der atrialen Rezeptoren führt zu Blutdrucksenkung, Vasodilatation und Tachykardie während die Ventrikel- und Lungen-Rezeptoren mit Blutdruck-

senkung und Bradykardie reagieren. Ihre Hauptaufgabe liegt in der Regulation des Blutvolumens. Sie haben aber auch Einfluß auf den Wasserhaushalt: Über lokale Dehnung der sensiblen Areale wird die ADH-Ausschüttung gehemmt und Diurese bewirkt (Henry-Gauer-Reflex) (Gauer, 1972, Ganong, 1979).

Als Hauptvermittler der sympathischen Aktivität kommt dem Noradrenalin und damit den Alpha-Rezeptoren eine zentrale Bedeutung in der Blutdruckregulation zu. Gegenwärtig unterscheidet man 2 Typen: die Alpha-1- und die Alpha-2-Rezeptoren.

Die Alpha-1-Rezeptoren liegen postsynaptisch und vermitteln an der glatten Gefäßmuskulatur und am Herzen die Reaktion auf neuronal freigesetztes Noradrenalin und wahrscheinlich auch auf humoral zirkulierende Katecholamine. Es wurden auch in verschiedenen Bereichen des ZNS Alpha-1-Rezeptoren nachgewiesen, deren Einfluß auf die Kreislaufregulation aber noch weitgehend unbekannt und zweifelhaft ist (Reid, 1986).

Dagegen konnten bei Alpha-2-Rezeptoren eindeutig zentrale blutdruckregulierende Wirkungen nachgewiesen werden: Sie liegen im Hirnstamm und reagieren auf Reizung mit einer Reduktion des sympathischen Tonus und einem Anstieg der Vagusaktivität, was zu Hypotension und Bradykardie führt. Auch peripher steht den Alpha-2-Rezeptoren eine wichtige Funktion zu: Sie hemmen präsynaptisch über freies Noradrenalin im synaptischen Spalt die Neurotransmitterfreisetzung (negative Rückkopplung). Durch in vitro- und in vivo-Versuche wurden auch postsynaptische Alpha-2-Rezeptoren nachgewiesen. In Versuchen an der isolierten V. saphena des Hundes konnte gezeigt werden, daß ihre Reizung eine Vasokonstriktion hervorruft. Auf die Theorie, daß postsynaptische Alpha-2-Rezeptoren auch eine zentrale Rolle in der Regulation des Calcium-Einstroms in die glatte Gefäßmuskelzelle ausüben, wird im Zusammenhang mit der Besprechung des Nifedipins eingegangen (Reid, 1986, Langer, 1977, De Mey und Vanhoutte, 1980).

B) Wirkungsmechanismen von Antihypertensiva

Am Beispiel der von uns ausgewählten Antihypertensiva sollen die Wirkungsmechanismen und die wichtigsten hämodynamischen Wirkungen der einzelnen Wirkstoffgruppen kurz charakterisiert werden.

1.) Diuretika: Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid gehört zu den Diuretika vom Benzothiadiazintyp und wirkt im Bereich des frühen distalen Tubulus der Niere. Auf den normalen Blutdruck haben Diuretika so gut wie keinen Einfluß. Bei Hypertonie wirken sie jedoch mäßig blutdrucksenkend. Orthostatische Beschwerden treten kaum auf, da die Kreislaufreflexe nicht beeinträchtigt werden (Heidenreich, 1978).

Der Wirkungsmechanismus der Diuretika ist noch weitgehend ungeklärt. Die meisten Daten sprechen aber dafür, daß die erhöhte Ausscheidung von Natriumchlorid der entscheidende Faktor ist (Heidenreich, 1978). Dies führt zu einer (intra- und extravasalen) Volumenverminderung, mit der ein initialer Abfall des Herz-Minuten-Volumens einhergeht. Gleichzeitig zur Senkung des Herz-Minuten-Volumens kommt es zu einem Anstieg des peripheren Widerstandes, der wahrscheinlich auf einer reflektorischen Aktivierung des sympathischen Nervensystems beruht (Iriuchijima und Numao, 1977). Diese Zunahme des peripheren Widerstands kompensiert aber nicht vollständig den Abfall des Herz-Minuten-Volumens, so daß es zur Blutdrucksenkung kommt.

Weiterhin scheint für den Wirkungsmechanismus der Diuretika eine wichtige Rolle zu spielen, daß die vaskuläre Reaktion auf vasokonstriktorische Wirkungen von Sympathomimetika abnimmt, was Bock und Gross (1960) mit Thiazid-Diuretika nachweisen konnten.

Die beschriebenen Wirkungen der Diuretika wurden in Langzeitversuchen ermittelt, die sich über Tage bzw. Wochen erstreckten. Die Ergebnisse veranlaßten uns, anhand des Hydrochlorothiazids zu untersuchen, ob bereits auch kurzfristig (d.h. innerhalb von 2-3 Stunden nach der Applikation) Einflüsse auf Herz, peripheren Widerstand und auf die Katecholaminreaktion nachweisbar sind.

2.) Beta-Blocker: Pindolol

Durch Beta-Blocker werden ausschließlich die beta-sympathomimetischen Wirkungen des Neurotransmitters Noradrenalin gehemmt, z.B. am Herzen die erhöhte Erregungsbildungs- und -leitungs-Geschwindigkeit sowie die erhöhte Kontraktilität (Beta-1), an der glatten Muskulatur die vor allem über Beta-2-Adrenozeptoren vermittelte Vasodilatation (Palm et al., 1983). Das verminderte Herz-Minuten-Volumen führt über die Blutdrucksenkung zu einem reflexvermittelten Anstieg des sympathischen Tonus, der sich in einer Erhöhung des peripheren Widerstands äußern kann (Fitzgerald, 1984).

Pindolol zeigt eine deutliche beta-sympathomimetische intrinsische Aktivität: Bilski et al.(1976) fanden an mit Syrosin-gopin (Katecholamin-Hemmer) vorbehandelten Ratten, daß Pindolol eine Tachykardie erzeugte, die aber erst bei höheren Dosen (1 mg Pindolol/kg) deutlich wirksam war. Gülker et al.(1981) wiesen an chronisch reserpinisierten Hunden bereits in geringer Dosierung (ab 5.7 µg Pindolol/kg) ausgeprägte positiv ino- und chronotrope Effekte nach.

Da über die Kreislaufwirkungen des Pindolols in der Literatur zum Teil widersprüchliche Ergebnisse vorliegen, wurde dieses Pharmakon für unsere Untersuchungen ausgewählt. Besonderer Wert sollte dabei darauf gelegt werden, wie sich die intrinsische Aktivität am Herzen unter steigendenn Dosen äußert und

wie sich der periphere Widerstand verhält.

3.) Alpha-Blocker: Prazosin

Prazosin ist ein kompetitiver Antagonist mit selektiver Affinität zu den postsynaptischen Alpha-1-Adrenozeptoren (Affinitätsunterschied Alpha-1: Alpha-2 ca. 100000: 1) (Tschöpe und Weber, 1986). Seine Plasma-Halbwertszeit beträgt 2-3 Stunden. Die präsynaptische, über Alpha-2-Rezeptoren vermittelte negative feedback-Regulation der Freisetzung von Noradrenalin bleibt weitgehend unbeeinflusst (Palm et al., 1983).

Seine ausgeprägte Selektivität für Alpha-1-Adrenozeptoren wurde in verschiedenen in vitro- (z.B. Doxey et al., 1977, Starke, 1972) und in vivo- (z.B. Constantine et al., 1973) Versuchen demonstriert und durch Rezeptor-Bindungs-Studien bestätigt (z.B. U'Prichard et al., 1978, Hornung et al., 1979). Kahan und Hjemsdahl (1987) beobachteten am isoliert perfundierten Skelettmuskel des Hundes (Pentobarbital-Narkose), daß Prazosin zwar auch präsynaptische Wirkungen besitzt, daß die Grenzkonzentration aber 10 bis 100mal niedriger für die post- als für die präsynaptische Alpha-Adrenozeptoren-Blockade lag. Er folgerte daraus auf eine überwiegende aber nicht ausschließliche postsynaptische Lage der Alpha-1-Rezeptoren.

Reid (1986) vermutete, daß der antihypertensive Effekt des Prazosins ausschließlich auf peripheren Mechanismen beruht, obgleich es die Blut-Hirn-Schranke passiert.

Timmermans und Van Zwieten (1984) beschrieben, daß im Gegensatz zu nicht selektiven Alpha-(1- und 2-) Blockern durch Prazosin keine deutliche Reflextachykardie und auch keine Änderung des Herz-Minuten-Volumens auslösbar ist. Die Ursache

hierfür konnte noch nicht eindeutig geklärt werden: Unter anderem wird die Unterdrückung des Barorezeptorenreflexes dafür verantwortlich gemacht (Hardey und Lokhandwala, 1979). Ramage (1982) führte diesen Effekt dagegen auf eine Reduktion der präganglionären sympathischen nervalen Aktivität zurück, die er an chloralose-anästhesierten Katzen nachwies. Der Herz-Vagus wird durch Prazosin nicht beeinflusst (Oates et al., 1977).

4.) Serotonin-Antagonisten: Ketanserin

Ketanserin ist ein neues Quinazolon-Derivat, das keine chemische Ähnlichkeit mit anderen Serotonin-Antagonisten besitzt. Anhand Rezeptor-Bindungs-Studien (Van Leysen et al., 1981) und Versuchen an isolierten Arterien und Venen (Van Nueten et al., 1981) wurde für seine Wirkungen zunächst fast ausschließlich die Blockade der Serotonin-Rezeptoren (5-HT₂-Subtyp) verantwortlich gemacht.

Es wurden daneben aber auch signifikante alpha-antagonistische Effekte nach höheren Dosen festgestellt. So zeigten Van Nueten et al. (1981) an isolierten Blutgefäßen, daß die Konzentrationen, in denen Ketanserin die Katecholamin-Wirkungen hemmte, 10 bis 100mal größer waren als die, in denen es Serotonin blockierte.

Systemisch wirkt Ketanserin wie ein antihypertensives Pharmakon, das arterielle Relaxation und damit einen Abfall des peripheren Gesamtwiderstandes bewirkt (Timmermans und Van Zwieten, 1984). Daneben wurden aber auch eindeutig zentrale Wirkungen nachgewiesen: Thiele (1983) löste durch Gaben von Ketanserin in den lateralen Zerebralventrikel der Katze und in die A. vertebralis bereits ab Dosen, die intravenös appliziert unwirksam gewesen wären (ab 16 µg Ketanserin/kg), einen sofortigen und langanhaltenden Blutdruckabfall aus. Schneider

(1984) wies bei der Katze eine deutliche dosisabhängige Hemmung der reflektorischen Blutdruck- und Pulsreaktion, nicht aber der reflektorischen Atemreaktion nach und schloß auf eine zentrale Wirkung des Ketanserins, die im depressorischen Areal des Vasomotorenzentrums ausgelöst wird.

Die peripher relaxierende Wirkung des Ketanserins wurde von Rampp (1984) an der Katze durch intraarterielle Infusion in die isoliert perfundierte A. femoralis ab Konzentrationen von 5 µg Ketanserin/kg x min gezeigt. Er fand dabei zwar lokal einen schwachen Antagonismus des Ketanserins auf die tonisierenden Wirkungen des Serotonins, ausgelöst durch 5₂-Rezeptoren, konnte Wirkungshemmungen auf den Gesamtkreislauf, die auf Serotonin-Blockade beruhten, aber nicht nachweisen.

5.) Vasodilatoren: Dihydralazin

Dihydralazin, ein Phthalazin-Derivat (1,4-Dihydrazinophthalazin), ist ein typischer Vertreter der direkt an der glatten Muskulatur der Gefäße wirkenden Antihypertensiva, die den peripheren Gefäßtonus senken. Der Wirkungsmechanismus ist dabei im Einzelnen noch unbekannt (Heidenreich, 1978).

Charakteristisch für die Hydralazine sind der allmähliche Eintritt der Blutdrucksenkung (bei i.v.-Applikation nach 10-20 min), das begrenzte Ausmaß und die lange Dauer (6-8 h) (Bein et al., 1953).

Die niedrigste hypotensive Dosis liegt laut vorliegender Literatur zwischen 0.1 und 1 mg Dihydralazin/kg (Bein et al., 1953, Chu et al., 1978, Brunner et al., 1965, Baldoli et al., 1971, Nagaoka et al., 1969).

Groß et al. (1950) wiesen an der (dial-) narkotisierten Katze unter Dihydralazin eine nicht vollständige und nur kurzdauer-

ernde Hemmung der durch Adrenalin oder Noradrenalin verursachten Blutdrucksteigerung nach. Kirpekar und Lewis (1957) zeigten an der isoliert perfundierten Ratten-Hinterextremität, daß Dihydralazin die Vasokonstriktion antagonisierte, die durch Adrenalin, Noradrenalin, Histamin, 5-Hydroxytryptamin oder Bariumchlorid ausgelöst wurde.

Durch die periphere Vasodilatation und dem dadurch ausgelösten Blutdruckabfall kommt es über die Barorezeptoren zu einem Anstieg des sympathischen Tonus. Daraus resultiert unter anderem eine Erhöhung der Herzfrequenz (Reflex tachykardie) und des Plasma-Noradrenalin-Spiegels (Van Zwieten, 1984).

Nach verschiedenen Autoren besitzen die Hydralazine auch zentrale Wirkungen. So beschrieben z.B. Hara et al. (1983) dosisabhängige Effekte von Hydralazin auf das Zentralnervensystem der Ratte. Reis und Van Zwieten (1967) konnten jedoch durch Injektion von Hydralazin (50-300 µg/kg) in die A. vertebralis nachweisen, daß keine wesentliche zentrale Beteiligung an der Blutdrucksenkung durch dieses Pharmakon vorliegt, da die periphere i.v.-Applikation ungefähr gleiche Wirkungen hatte. Außerdem rufen zentral agierende Antihypertensiva gewöhnlich eine Blutdrucksenkung hervor, die zum Teil von einer Bradykardie verursacht wird.

6.) Calciumblocker: Nifedipin

Calciumblocker (Ca-Blocker) sind Verbindungen, deren Wirkung auf eine Blockade des Einwärtstransportes von Ca-Ionen in Fasern des Myokards und des Erregungsleitungssystems sowie der glatten Muskulatur zurückgeführt werden kann. Trotz dieses gemeinsamen Wirkungsprinzips handelt es sich dabei um eine relativ heterogene Gruppe, die auch vom chemischen Aufbau her wenig Gemeinsamkeiten besitzt.

Der genaue Wirkungsmechanismus der Ca-Blocker ist noch nicht geklärt. Versuche von Van Meel et al.(1981) ergaben, daß Nifedipin (und andere Ca-Blocker) die Druckantwort, ausgelöst durch Alpha-2-Adrenozeptor-Stimulation, deutlich verminderten, wohingegen der durch Alpha-1-Agonisten verursachte Blutdruckanstieg unbeeinflußt blieb. Dies führte zur Theorie, daß durch Stimulation vaskulärer, postsynaptischer Alpha-2-Rezeptoren in den Widerstandsgefäßen durch einen Agonisten Ca-Kanäle in der Membran der glatten Muskelzelle geöffnet werden, was letztendlich zur Vasokonstriktion führt (Van Zwieten, 1984).

Beaughard et al.(1986) zeigten an chloralose-anästhesierten Hunden, daß Nifedipin am Herzen trotz seines direkten negativ chronotropen und negativ inotropen Effektes zu einer leichten Tachykardie führt, die reflektorisch bedingt sein soll.

Ca-Blocker gewinnen in der Therapie immer mehr an Bedeutung, da sie neben ihrem starken koronären und peripheren Dilatationsvermögen gleichzeitig die Sauerstoff-Versorgung des Myokards verbessern.

Stellvertretend für die Klasse der Ca-Blocker wählten wir Nifedipin, da es zur Zeit klinisch am häufigsten eingesetzt wird.

7.) Antisymphotonika

a) Clonidin

Die pharmakologischen Wirkungen des Imidazolin-Derivats Clonidin wurden schon von Hoefke und Kobinger (1966) an Katze und Hund beschrieben:".....ergab im kleinsten Dosisbereich (10-30 µg Clonidin/kg) eine sedative Wirkung sowie eine lang dauernde Blutdrucksenkung, welche mit Bradykardie, Hemmung

blutdrucksteigernder Kreislaufreflexe und Verminderung des Herz-Minuten-Volumens einher ging."

Inzwischen ist auch sein Wirkungsmechanismus weitgehend untersucht worden: Clonidin ist ein Antihypertensivum, das neben seiner Affinität zu Alpha-1-Adrenozeptoren eine höhere Affinität zu prä- und postsynaptischen Alpha-2-Adrenozeptoren besitzt, die bestimmend für seinen Wirkungscharakter als Antisymphathikotonikum ist. Nach rascher intravenöser Applikation von Clonidin kommt es zu einer kurzfristigen Blutdrucksteigerung (periphere Alpha-1-Rezeptoren). Danach sinkt der Blutdruck aufgrund eines absinkenden Herz-Minuten-Volumens, bei längerdauernder Therapie auch eines verminderten peripheren Gefäßwiderstandes ab (Palm et al., 1983).

Li et al. (1969) demonstrierten an der isoliert perfundierten Hintergliedmaße der urethanisierten Katze, daß Clonidin die Reflexdilatation, die durch Adrenalin und Noradrenalin-Stoßinjektion ausgelöst wurde, hemmte.

Aufgrund seiner hohen Lipophilie passiert es schnell die Blut-Hirn-Schranke und bewirkt eine zentral vermittelte Senkung des peripheren Sympathikotonus. Ob dafür die zentrale Stimulierung präsynaptischer Alpha-2-Rezeptoren (Noradrenalin-Freisetzung sinkt) oder die Aktivierung postsynaptischer Alpha-2-Rezeptoren inhibitorischer Neurone verantwortlich ist, kann nach Timmermans (1984) noch nicht sicher gesagt werden. Neueste Untersuchungen mit radioaktiv markierten Clonidin-Analogen weisen darauf hin, daß im Hirnstamm Rezeptoren vorkommen, die nicht mit den Adrenozeptoren identisch sind und mit einer Reihe von substituierten Imidazolen reagieren können (Ernsberger et al., 1987).

b) Alpha-Methyldopa

Der Wirkungsmechanismus von Alpha-Methyldopa beruht auf der

Stimulation zentraler Alpha-2-Rezeptoren mit konsekutiver Reduktion des Sympathikotonus. Dabei muß Alpha-Methyldopa zunächst zu Alpha-Methylnoradrenalin metabolisiert werden, um antihypertensiv zu wirken (Heise und Kroneberg, 1972).

Die blutdrucksenkende Wirkung von Alpha-Methyldopa setzt erst nach 2 Stunden ein (Heidenreich, 1978). Wir bezogen dieses Pharmakon trotzdem in unsere Versuche (Versuchsdauer maximal 3 Stunden) ein, um zu überprüfen, ob bereits vor dieser Zeit signifikante Änderungen an den untersuchten Kreislaufparametern auftreten.

8.) Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) -Hemmstoffe: Captopril

ACE-Hemmstoffe bewirken eine Hemmung des pulmonal lokalisierten Converting-Enzyms. Dadurch wird die Umwandlung von nicht kreislaufaktivem Angiotensin-1 in das stark pressorisch wirkende Angiotensin-2 reduziert, was einen deutlichen Abfall des erhöhten Blutdrucks zur Folge hat (Tschöpe und Weber, 1986).

So wurden an hypertensiven Ratten durch Captopril Blutdrucksenkungen um bis zu 21% des Ausgangswertes ausgelöst (Watanabe und Sokabe, 1979). Auch an normotensiven Tieren (Hund) konnten Blutdrucksenkung und Nachlassen des peripheren Widerstandes nachgewiesen werden (Harris et al., 1978, Jandhyala et al., 1978).

Neben der Hemmung des Converting-Enzyms werden aber auch noch andere Mechanismen für die Blutdrucksenkung durch Captopril verantwortlich gemacht. Dabei sollen vor allem ein Anstieg des Bradykinin-Spiegels, eine erhöhte Sensitivität vaskulärer Alpha-2-Rezeptoren und ein primär zentraler Effekt eine wichtige Rolle spielen (Sweet und Blaine, 1984).

, METHODIK

Übersicht:

Wie eingangs erwähnt, wählten wir als Versuchstiere Ratten (Rasse Wistar, Geschlecht männlich, Gewicht 320-630 g).

Durch intraperitoneale Injektion von Chloralose (90 mg/kg als 5%ige Propandiol-Lösung) wurden die Tiere in Narkose versetzt, die nach ca. 30 min die gewünschte Tiefe erreichte und während der gesamten Versuchsdauer anhielt.

Blutdruck und Herzfrequenz wurden direkt (intraarteriell) mittels eines Manometers an der A. (Arteria) carotis communis gemessen.

Die Messung des peripheren arteriellen Gefäßwiderstandes erfolgte, indem wir mittels einer Rollpumpe das zu untersuchende Gefäßgebiet mit konstantem Stromzeitvolumen durchströmten und den resultierenden Durchströmungsdruck (=Perfusionsdruck) registrierten. Die Größe des Perfusionsdruckes ist eine Funktion der Fließeigenschaften des Blutes, der Strömungsstärke und des peripheren Widerstandes. Da sich die ersten beiden Parameter während des gesamten Versuches nicht ändern, sind die registrierten Perfusionsdrücke dem peripheren Widerstand, der vor allem durch die präkapillären Arteriolen reguliert wird, direkt proportional.

Für die Messung des Perfusionsdruckes wählten wir das Verteilungsgebiet der A. iliaca externa, da hier keine Anastomosen zu anderen Gefäßen bestehen. Die A. iliaca externa wurde dazu nach ihrem Abgang aus der Aorta abgebunden. Die Blutversorgung der Hintergliedmaße bewerkstelligten wir nun durch ein Schlauchsystem, das von der A. carotis communis aus über die Perfusionspumpe in die A. iliaca externa verlief.

Alle Antihypertensiva wurden intravenös über die V. (Vena) jugularis externa verabreicht.

Den Einfluß der Antihypertensiva auf das periphere Gefäß-Reaktionsvermögen untersuchten wir, indem Noradrenalin intraarteriell über das Schlauchsystem zugeführt wurde.

Die Prüfung des Baroreflexes erfolgte durch Bolus-Injektion von Noradrenalin (1 µg/kg) in die V. jugularis externa.

Präparation und Versuchsanordnung:

Um eine Unterkühlung zu vermeiden, wurde der Präpariertisch konstant auf einer Temperatur von 35-37 Grad Celsius gehalten. Vor der Präparation wurden die PVC-Schläuche zusammen mit den angeschlossenen Kanülen zum Einbinden in die Gefäße mit Heparin (Heparin-Natrium Braun 25000 I.E./5 ml) 1:5 verdünnt mit physiologischer Kochsalzlösung luftfrei aufgefüllt. Je nach dem Körpergewicht der Ratten entsprach dies einer Dosierung von 1000 bis 2000 I.E. Heparin/kg Körpergewicht, womit die Blutgerinnung wirksam unterdrückt wurde.

Bei allen Ratten wurden in gleicher Weise die linke A. carotis communis, die rechte V. jugularis externa sowie die rechte A. iliaca externa präpariert. Dabei wurden die Ratten, nachdem die Narkose voll eingesetzt hatte, in Rückenlage auf dem Präpariertisch fixiert, und die Hals- und Bauchregion freigeschoren. Nach einem medianen Hautschnitt vom Kehlkopf bis auf Höhe des Brustbeins wurde das Unterhautbindegewebe und die langen Zungenbeinmuskeln stumpf durchtrennt, so daß die Trachea freilag. Diese wurde eröffnet, und eine weitlumige Glaskanüle eingebunden, um eine ungestörte Atemtätigkeit während des gesamten Versuches zu gewährleisten. Außerdem konnte auf diese Weise übermäßig gebildetes Bronchialsekret abgesaugt werden. Seitlich der Trachea wurde nun die linke A.

carotis communis unter Schonung der damit in einer gemeinsamen Bindegewebshülle verlaufenden N. vagus und N. laryngeus recurrens auf eine Länge von 1 bis 1.5 cm freipräpariert und eine Kanüle zusammen mit angeschlossenen PVC-Schläuchen herzwärts eingebunden. Die Versorgung des Gehirns ist trotz dieser Unterbindung über die andere Karotisarterie (Circulus arteriosus cerebri) und über die A. vertebralis gewährleistet. Daraufhin wurde die rechte V. jugularis externa freipräpariert und eine Kanüle mit verschließbarem Anschlußstück herzwärts eingebunden, über das alle intravenösen Injektionen durchgeführt wurden. Für die Präparation der A. iliaca externa wurde zunächst ein medianer Hautschnitt vom kaudalen Ende des Brustbeins bis zum Präputium angelegt und daraufhin der Bauch in der Linea alba eröffnet. Kleinere Blutungen, die dabei auftraten, wurden sorgfältig ligiert. Die Eingeweide wurden mit warmer Ringerlösung ständig feucht gehalten. Nun wurde die rechte A. iliaca externa auf möglichst langer Strecke (ca. 1.5 cm) freigelegt, die Blutzufuhr von der Aorta her abgebunden und eine Kanüle mit angeschlossenem PVC-Schlauch heinwärts eingebunden. Gleich darauf wurden die Schläuche aus der A. carotis und der A. iliaca externa miteinander verbunden, so daß also die Blutversorgung der rechten Hinterextremität direkt über die A. carotis erfolgte. Diese Schlauchverbindung wurde über eine Rollenpumpe geführt, die das Blut während des gesamten Versuches pulsierend und strömungskonstant in die A. iliaca externa weitertransportierte. Über seitenständige Abgänge (T-Stücke) wurde vor der Pumpe ein Druckkopf zur Messung von Blutdruck und Herzfrequenz und dahinter einer zur Messung des Perfusionsdruckes angeschlossen.

Die Strömungsstärke der Pumpe wurde so eingestellt (1-2 ml/min), daß der Perfusionsdruck dem Blutdruck annähernd gleich war. Die Fließzeit, die das Blut benötigte, um von der A. carotis in die Hinterextremität zu gelangen, betrug je nach Perfusionsstärke 38 bis 75 Sekunden. Auf diese Weise

erreichten die i.v.-applizierten Antihypertensiva das Verteilungsgebiet der A. iliaca externa erst verzögert. Somit konnten periphere Wirkungen der Pharmaka zeitlich versetzt und gesondert registriert werden. Veränderungen des Perfusionsdruckes, die vor diesem Zeitintervall eintraten, konnten auf indirekte (vegetativ gesteuerte) Mechanismen zurückgeführt werden.

Um das Noradrenalin intraarteriell verabreichen zu können, wurde ein zweiter PVC-Schlauch über die Rollpumpe geleitet und über ein T-Stück an das System angeschlossen. Über diesen Seitenanschluß (=Pharmakonschlauch) konnte für einen jeweils gleichen Zeitraum (2 min) eine gleichbleibende Menge an Noradrenalin dem Blut, das in die Hinterextremität floß, beigelegt werden (0.13 bis 0.35 µg Noradrenalin/ml Blut). Die Zeit, die das Noradrenalin benötigte, um aus diesem Schlauch bis ins Verteilungsgebiet der A. iliaca externa zu gelangen, betrug je nach Geschwindigkeit der Pumpe 2-4 min. 1.5-3 min später war dann die maximale Konstriktion der Gefäße erreicht, die nach 2-4 min wieder voll abgeklungen war. Zum Vermeiden von Dehydratation wurde den Ratten zwischen diesen arteriellen Noradrenalin-Gaben über den Pharmakonschlauch physiologische Kochsalzlösung zugeführt (ca. 10% des Blutvolumens innerhalb von 2-3 Stunden).

Das Noradrenalin wurde intraarteriell so dosiert, daß die Wirkung etwa gleich stark war bzw. daß der Perfusionsdruck (in den Kontrollen) ungefähr um den gleichen Wert anstieg. Je nach Reaktionslage war dies bei Konzentrationen von 0.13 bis 0.35 µg Noradrenalin/ml Blut der Fall. Die jeweilige Konzentration wurde dann während des gesamten Versuchs beibehalten.

Die intravenös applizierten Pharmaka wurden so in physiologischer Kochsalzlösung gelöst, daß ihr Volumen maximal 0.2 ml betrug. Gleiche Mengen des Lösungsmittels, die als Kontrolle verabreicht wurden, bewirkten keine Veränderung der Meßgrö-

Ben. Jedes i.v.-injizierte Arzneimittel wurde mit ca. 0.2 ml physiologischer Kochsalzlösung nachgespült, damit es quantitativ in den Kreislauf gelangte.

Der Versuch dauerte 2-3 Stunden. Es konnten daher nur solche Antihypertensiva geprüft werden, deren Wirkung spätestens 1-2 Stunden nach Applikation einsetzte.

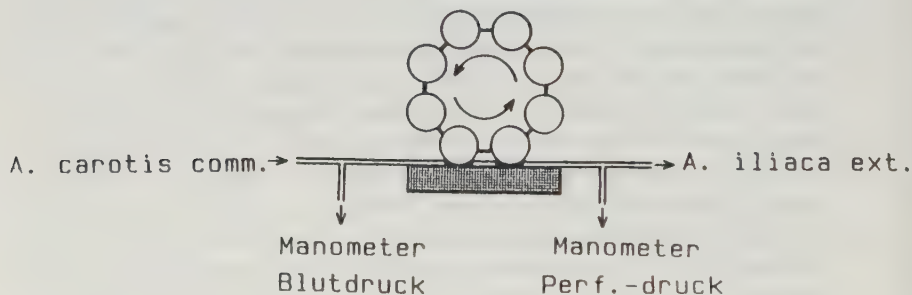


Abb. 2: Schematische Darstellung der Versuchsanordnung zur strömungskonstanten Perfusion der A. iliaca externa: Die Blutzufuhr erfolgte direkt aus der A. carotis communis. Da die Fließeigenschaften des Blutes und die Strömungsgeschwindigkeit während der gesamten Versuchsdauer konstant blieben, war der Perfusionsdruck dem peripheren Gefäßwiderstand direkt proportional. Über einen Pharmakonschlauch (nicht eingezeichnet) konnte Noradrenalin (gelöst in physiologischer Kochsalzlösung) strömungskonstant für jeweils 2 min in bei jeder Ratte gleichbleibender Konzentration (0.13-0.35 $\mu\text{g/ml}$ Blut) dem Blut zugefügt werden.

Verwendete Pharmaka:

- Clonidin als Catapresan-Ampullen: 1 Amp.(1 ml) enthält: 0.15 mg Clonidin-HCl Fa Boehringer Ingelheim
- Dihydralazin als Nepresol-Ampullen: 1 Amp. enthält: Dihydralazinmethansulfonat 25 mg als Trockensubstanz / Fa Lappe
- Ketanserin: 5 mg/ml in Ampullen(2 ml) von der Fa Janssen
- Nifedipin als Adalat pro infusione 0.1 mg/ml von der Fa Bayer Leverkusen
- Pindolol als Viskin-Ampullen: 1 Amp.(2 ml) enthält: 0.4 mg Pindolol / Fa Sandoz
- Prazosin als Trockensubstanz von der Fa Pfizer: Lösungsmittel: 0.5 ml Glycerin (87%) ad 100 ml 5%iger Glucose
- Noradrenalin als Arterenol-Ampullen (1 ml) von der Fa Höchst Lösung 1 : 1000

Geräte:

- Blut- und Perfusionsdruckmessung: mit Kristallmembranometern der Fa Bell and Howell / Pasadena, Kalifornien
- Puls: Impulszähler nach Dieffenbach
- Perfusionspumpe: Ismatec MV-SB 3, Zürich
- Registrierung der Versuchsgrößen: 4- und 12- Kanal-Schreiber der Fa Schwarzer, München

Auswertung der Meßdaten:

Der Blutdruck wurde als mittlerer Blutdruck gemäß der Formel ($p_{\text{syst.}} + 2 p_{\text{diast.}}$): 3 berechnet.

Der Perfusionsdruck wurde als mittlerer Druck angegeben.

Die Herzfrequenz wurde direkt aus der Originalregistrierung entnommen.

Statistische Auswertung:

Für jedes Antihypertensivum wurden 6 Ratten untersucht (Ausnahmen: Hydrochlorothiazid, Alpha-Methyldopa, Captopril: siehe Ergebnisse). Es wurden stets die absoluten Meßwerte angegeben, zusätzlich die Mittelwerte ($\bar{x}$) und der Standardfehler (SE). Zur statistischen Sicherung der Ergebnisse wurde der gepaarte t-Test nach Student verwendet. Jede Ratte diente also als ihre eigene Kontrolle. Signifikanz war gegeben bei $p < 0.05$ und wurde in den Tabellen und Graphiken mit

* für $p < 0.05$

** für $p < 0.01$

*** für $p < 0.001$ angegeben.

ERGEBNISSE

A) Versuchsablauf

Der Versuchsablauf war für alle Antihypertensiva jeweils gleichbleibend und soll hier der Übersichtlichkeit halber chronologisch dargestellt werden:

Zeit (min)	Pharmakon	Dosis	Erläuterungen
0	NA i.v.	1 µg/kg	1. Kontrolle
5-7	NA i.a.	0.18 µg/ml Blut	1. "
15	NA i.v.	1 µg/kg	2. Kontrolle
20-22	NA i.a.	0.18 µg/ml Blut	2. "
30	Antihypertensivum i.v.		niedrigste blutdrucksenkende Dosis
35	NA i.v.	1 µg/kg	
40-42	NA i.a.	0.18 µg/ml Blut	
50	Antihypertensivum i.v.		doppelte Erstdosis
55	NA i.v.	1 µg/kg	
60-62	NA i.a.	0.18 µg/ml Blut	
70	Antihypertensivum i.v.		vierfache Erstdosis
.	.	.	
.	.	.	
.	.	.	

Die 2. Kontrolle wurde durchgeführt, um sicherzustellen, daß die registrierten Werte reproduzierbar waren. Die niedrigste blutdrucksenkende Dosis des jeweiligen Antihypertensivums

wurde in Vorversuchen ermittelt. Die antihypertensive Wirkung hielt bei allen Pharmaka weit über die Versuchsdauer hinaus an, die maximal 2-3 Stunden betrug. Deshalb wurden die aufeinanderfolgenden Dosen stets aufaddiert und die kumulative Dosis angegeben.

B) Kontrollen

Noradrenalin bewirkt nach intravenöser Injektion aufgrund seiner sympathomimetischen Wirkungen eine Herzfrequenzsteigerung und einen Blutdruckanstieg durch seine positiv inotrope und positiv chronotrope Wirkung und durch periphere Vaskonstriktion. Der bruske Blutdruckanstieg löst Gegenregulation aus: Durch Erregung der Barorezeptoren an Karotissinus und Aorta wird Reflexbradykardie und Reflexdilatation der Arteriolen ausgelöst, wodurch die Amplitude groß wird (siehe unten Ausschnitt aus der Originalregistrierung).

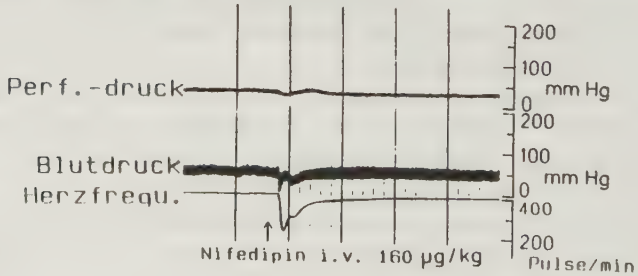
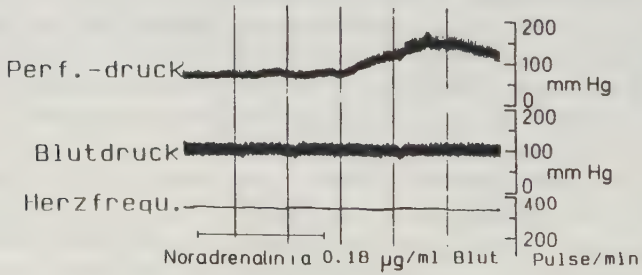
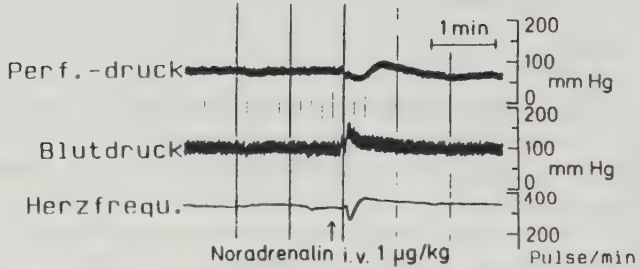
Am Herzen kann sich durch die schnelle Gegenregulation eine Frequenzsteigerung nicht durchsetzen: es kommt zu einer kurzzeitigen reflektorischen Bradykardie, deren Ausprägung je nach individueller Reaktionslage stark schwanken kann. In unseren Versuchen blieb bei einigen Ratten die Herzfrequenz nach Noradrenalin-i.v.-Injektion sogar konstant.

Durch die intraarterielle Noradrenalin-Infusion in die perfundierte Hinterextremität wurde die Ansprechbarkeit der peripheren Arterien auf Vasokonstriktoren nach höheren Dosen von Antihypertensiva geprüft. Mit diesem Verfahren konnte unabhängig vom zentral gesteuerten Sympthotonus die Reaktionslage der peripheren Widerstandsgefäße ermittelt werden, wodurch wichtige Rückschlüsse auf den Wirkungsmechanismus des jeweiligen Pharmakons gezogen werden konnten.

Abb. 3: Ausschnitte aus der Originalregistrierung (S. 30):
Oben: Intravenöse Noradrenalin-Stoßinjektion, Kontrolle:
Durch den plötzlichen Blutdruckanstieg kam es über den Barorezeptorenreflex zu einer peripheren Vasodilatation (Perfusionsdruckabnahme) und einer Herzfrequenzsenkung, wodurch der Blutdruck wieder nach kurzer Zeit auf den Ausgangswert zurückging. Der Perfusionsdruckanstieg ca. 40 sec nach der Noradrenalin-Injektion war dadurch bedingt, daß noch nicht abgebautes Noradrenalin über die Perfusionspumpe das Verteilungsgebiet der A. iliaca externa erreichte und eine Vasokonstriktion bewirkte.

Mitte: Intraarterielle Noradrenalin-Applikation, Kontrolle:
Das Noradrenalin wurde für jeweils 2 min dem arteriellen Blut zugefügt. Ca. 3.5 min nach Beginn der Noradrenalin-Gabe war die maximale Konstriktion der Widerstandsgefäße (maximaler Perfusionsdruckanstieg) erreicht. Blutdruck und Puls blieben nahezu unbeeinflusst.

Unten: Intravenöse Injektion des Antihypertensivums am Beispiel des Nifedipins: Blut- und Perfusionsdruck waren durch die vorhergehenden Nifedipin-Gaben bereits stark gesunken. Durch die Injektion kam es zu einer kurzfristigen Senkung aller 3 Meßgrößen. An den Widerstandsgefäßen bewirkte Nifedipin eine andauernde Vasodilatation, was am Rückgang des Perfusionsdruckes nach Ablauf der Fließzeit (ca. 40 sec) deutlich zu erkennen ist.



C) Erläuterungen zur Darstellung

Bei den blutdrucksenkenden Pharmaka kann man in der Regel eine initiale Phase und eine anhaltende Wirkung unterscheiden, wenn sie intravenös injiziert und nicht infundiert werden. Die initiale Phase dauert nur wenige Minuten. Der Blutdruck durchläuft dabei zuerst ein Minimum, gelegentlich aber auch ein Maximum (siehe z.B. Clonidin). Dann stellt er sich auf den Wert ein, der mehr oder weniger konstant über Stunden beibehalten wird. Um beide Phasen in einer Abbildung darzustellen, wurde folgendermaßen vorgegangen:

Die initialen oder kurzfristigen Wirkungen wurden jeweils als RW (Ruhewert)

Max (maximale Abweichung) und

EW (Endwert) angegeben.

Dabei wurde der Ruhewert stets als der Zeitpunkt festgelegt, zu dem das Antihypertensivum in die V. jugularis externa injiziert wurde, unabhängig von der Höhe des momentanen Ausgangsdruckes oder der momentanen Ausgangsfrequenz. Der 2. Wert (Max) wurde dann 10-30 sec und der Endwert 60-90 sec nach der i.v.-Gabe abgelesen. Wird bei der Darstellung der Ergebnisse von Delta-Werten gesprochen, so handelt es sich dabei immer um die Differenz zwischen der maximalen Abweichung und dem Ruhewert. Für die Beurteilung der anhaltenden Wirkungen bleibt noch zu erwähnen, daß die aufeinanderfolgenden Dosen der Antihypertensiva im Abstand von 15-25 min erfolgten. Der Ausgangswert des Blutdrucks war nach diesem Zeitraum der Wirkung der vorhergehenden Dosis entsprechend gesunken und mehr oder weniger stabil. Die Blutdrucksenkung wurde solange fortgesetzt, bis kein weiteres Absenken des Ruhewertes mehr möglich war.

Auch die Nor¹adrenalin-Applikationen wurden in dieser Weise (RW, Max, EW) dargestellt. Die Noradrenalin-i.v.-Reaktion

wurde zum Zeitpunkt des maximalen Anstiegs des Blutdrucks (Max) 10-20 sec nach dem Ruhewert und nach 60 sec als Endwert angegeben. Bei der Noradrenalin-i.a.-Gabe wurde neben dem Ruhewert nur noch der Endwert aufgenommen, welcher der maximalen Konstriktion der Gefäße der Hintergliedmaße entsprach, die nach 3.5-7 min erreicht war.

Desweiteren sei darauf hingewiesen, daß für die Beurteilung blutdrucksteigender oder -senkender Effekte die Höhe des Ruhewertes von großer Bedeutung ist. So ist z.B. der absolute Anstieg des Blutdrucks bei Noradrenalin-i.v.-Injektion nach steigenden Dosen von Antihypertensiva häufig größer als in den Kontrollen, da der Anstieg von einem niedrigeren Ausgangsniveau her einsetzt. Es soll auch noch einmal erwähnt werden, daß im nachfolgenden Text und in den Tabellen stets die Mittelwerte ($n = 6$) angegeben werden. Die Ausgangs- und Enddrücke waren aber Schwankungen unterworfen. So lagen die extremsten Abweichungen des Ausgangsblutdrucks zwischen 60 und 125 mm Hg. Wie sich herausstellte war die Intensität der Blut- (und Perfusions-) drucksenkung und auch die Höhe des Endwertes von der Höhe des Ausgangsniveaus abhängig.

Alle in den Tabellen angegebenen Signifikanzen beziehen sich jeweils auf den dazugehörigen Ruhewert. In den Abbildungen wurden sie nur bei der i.v.-Injektion der Antihypertensiva angegeben, während sie beim "Einfluß auf die Noradrenalin-wirkung" der besseren Verständlichkeit wegen nicht eingezeichnet wurden. Daneben wurden auch Signifikanzen zwischen den einzelnen Dosisgruppen, d.h. für die längerfristigen Wirkungen, erstellt. Sie bezogen sich auf die Ausgangswerte bevor das jeweilige Antihypertensivum zum ersten Mal verabreicht wurde, und wurden auch im gepaarten t-Test ermittelt. Diese Signifikanzen werden zwar im Text erwähnt, der Übersichtlichkeit halber aber nicht in den Tabellen angegeben.

D) Wirkungen der einzelnen Antihypertensiva

1.) PRAZOSIN

a) Prazosin intravenös

Prazosin senkte den Blutdruck bis auf ca. 50 mm Hg. Die Wirkung setzte bei 1 µg Prazosin/kg signifikant ein. Ab 16 µg Prazosin/kg war kein deutlicher Rückgang mehr auslösbar, und auch bei höheren Dosen wurde der Grenzwert (ca. 50 mm Hg) nicht weiter unterschritten.

Während der Blutdruck schon ab 1 µg Prazosin/kg signifikant gesunken war, setzte ein Abfall des Perfusionsdruckes erst ab 4 µg Prazosin/kg signifikant ein und ging dann bis auf 44 mm Hg nach der höchsten Dosis (64 µg Prazosin/kg) zurück. Dabei ließ der Perfusionsdruck jeweils sofort nach Ablauf der Fließzeit nach (ab 8 µg Prazosin/kg signifikant).

An der Herzfrequenz waren keine deutlichen lang- oder kurzfristigen Änderungen zu verzeichnen.

Tabelle 1a

Ratte (Chloralosenarkose) Prazosin

Wirkung auf Blutdruck, Perfusionsdruck und Herzfrequenz (n=6)

Prazosin Dosis	RW, MAX, EW	Blutdruck mm Hg		Perf.-druck mm Hg		Herzfrequ. Pulse/min	
		$\bar{x}$	SE	$\bar{x}$	SE	$\bar{x}$	SE
Praz. i.v. 1 µg/kg	RW	78	8	98	23	413	14
	MAX	77	8	97	23	408	12
	EW	76	9	95	23	407	13
Praz. i.v. 2 µg/kg	RW	69	11	95	16	412	13
	MAX	67	10	95	18	404 *	12
	EW	67	10	94	18	405	13
Praz. i.v. 4 µg/kg	RW	68	12	93	20	404	14
	MAX	67 **	13	95	27	394	20
	EW	62 *	11	87	22	403	17
Praz. i.v. 8 µg/kg	RW	59	11	81	18	404	13
	MAX	54 *	11	79	19	399	13
	EW	54 *	11	75 *	20	402	13
Praz. i.v. 16 µg/kg	RW	61	8	71	11	398	8
	MAX	55	7	70	10	404	12
	EW	52	8	64 ***	10	401	10
Praz. i.v. 32 µg/kg	RW	48	8	58	8	381	16
	MAX	51	6	56	7	398	11
	EW	48	5	54 ***	8	395	12
Praz. i.v. 64 µg/kg	RW	48	9	48	5	403	12
	MAX	46	8	48	5	393	14
	EW	47	8	43 ***	5	404	14

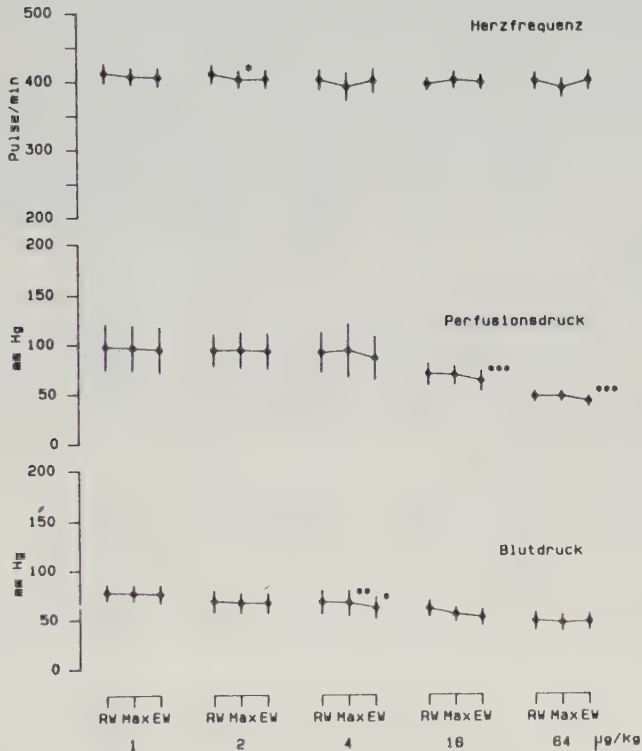


Abb. zu Tabelle 1a: Intravenöse Injektion von Prazosin: Neben einer anhaltenden Blut- und Perfusionsdrucksenkung ist auch die direkte peripher vasodilatatorische Wirkung des Prazosins sofort nach Ablauf der Fließzeit (ab 8 μg Prazosin/kg signifikant) erkennbar.

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

*** $p < 0.001$

RW = Ruhewert

Max = maximale Abweichung

EW = Endwert

b) Noradrenalin intravenös

Die Blutdruckanstiege durch die Noradrenalin-Injektion nahmen von den niedrigeren Ruhewerten aus zunächst (nach 1 und 2 μg Prazosin/kg) gegenüber der Kontrolle etwas zu, erreichten aber nicht mehr die ursprünglichen Höchstwerte. Ab 4 μg Prazosin/kg wurde dann die Noradrenalin-Reaktion abgeschwächt, d.h. der Blutdruckanstieg (Delta-Wert) nahm ab.

Im Bereich des perfundierten Hinterlaufs bewirkte die Noradrenalin-Bolusinjektion in der Kontrolle einen signifikanten Perfusionsdruckabfall vor Ablauf der Fließzeit, der einer Reflexdilatation der Widerstandsgefäße entsprach. Dieser Reflex wurde durch Prazosin parallel zur Blutdrucksenkung deutlich gehemmt.

Die Reflexbradykardie nach der Noradrenalin-Injektion war in der Kontrolle statistisch nicht sicher erfaßbar ($p = 0.18$). Allerdings verminderte sich dieser Delta-Wert nach der ersten Prazosin-Gabe (1 μg Prazosin/kg) so deutlich, daß hier eine eingeschränkte Reflextätigkeit vermutet werden kann.

Reflexdilatation und Reflexbradykardie waren also unter Prazosin parallel zum Einsetzen der Blutdrucksenkung gehemmt. Dabei war die Reflexhemmung schon bei niedrigen Dosen (ab 8 μg Prazosin/kg) vollständig, während sich der Blutdruck noch absenken ließ.

Tabelle 1b

Wirkung auf die Noradrenalin-Reaktion (NA i.v. 1.0µg/kg) (n=6)

		Blutdruck		Perf.-druck		Herzfrequ.	
		mm Hg		mm Hg		Pulse/min	
Prazosin	RW						
Dosis	MAX,EW	$\bar{x}$	SE	$\bar{x}$	SE	$\bar{x}$	SE
Kontrolle	RW	88	5	97	19	382	13
	MAX	121	*** 3	89	** 17	346	31
	EW	95	* 6	106	17	392 *	16
Praz. i.v. 1 µg/kg	RW	69	8	91	21	403	13
	MAX	105	*** 7	86	* 19	403	13
	EW	72	10	90	21	407	12
Praz. i.v. 2 µg/kg	RW	63	10	85	18	408	13
	MAX	105	** 11	81	19	398	17
	EW	70	** 10	94	18	402	18
Praz. i.v. 4 µg/kg	RW	57	10	80	15	403	13
	MAX	88	*** 12	78	15	392	19
	EW	66	*** 10	89 *	18	406	14
Praz. i.v. 8 µg/kg	RW	53	12	67	13	378	33
	MAX	80	*** 14	67	12	383	15
	EW	52	10	72	14	422	30
Praz. i.v. 16 µg/kg	RW	47	8	58	9	392	8
	MAX	73	*** 10	58	9	379	19
	EW	55	*** 8	61 ***	8	404	15
Praz. i.v. 32 µg/kg	RW	44	7	54	8	381	17
	MAX	69	*** 9	54	7	397	12
	EW	52	*** 7	54	7	403	13
Praz. i.v. 64 µg/kg	RW	46	9	44	5	399	14
	MAX	66	*** 9	44	5	393	20
	EW	51	* 9	47	6	401	15

c) Noradrenalin intrarteriell

Der Perfusionsdruckanstieg begann erst ab 4 µg Prazosin/kg deutlich abzunehmen und sank dann aber sehr stark. Bei der höchsten Dosis (64 µg Prazosin/kg) war fast keine Konstriktion der Gefäße durch das Noradrenalin mehr auslösbar. Der Delta-Wert (Differenz zwischen Max und RW) war ausgehend von 86 mm Hg in der Kontrolle auf 9 mm Hg gefallen.

Tabelle 1c

Wirkung auf die Noradrenalin-Reaktion (NA i.a. 0.13-0.35µg/ml Blut) (n=6)

Prazosin Dosis	RW EW	Blutdruck mm Hg		Perf.-druck mm Hg		Herzfrequ. Pulse/min	
		$\bar{x}$	SE	$\bar{x}$	SE	$\bar{x}$	SE
Kontrolle	RW	88	7	97	21	414	12
	EW	87	7	183***	21	415	13
Praz. i.v. 1 µg/kg	RW	71	9	81	17	405	13
	EW	80 ***	8	166***	20	403	13
Praz. i.v. 2 µg/kg	RW	66	8	82	14	405	14
	EW	72 *	9	154***	17	408	14
Praz. i.v. 4 µg/kg	RW	59	10	77	18	406	14
	EW	65	11	139***	23	406	14
Praz. i.v. 8 µg/kg	RW	57	11	63	12	409	14
	EW	60	11	105 *	17	404 *	14
Praz. i.v. 16 µg/kg	RW	48	8	56	8	389	11
	EW	50 **	9	78 **	9	386	14
Praz. i.v. 32 µg/kg	RW	47	8	50	8	392	10
	EW	50 **	8	61 *	9	376	25
Praz. i.v. 64 µg/kg	RW	46	9	44	5	403	14
	EW	49 *	10	53 ***	6	405	14

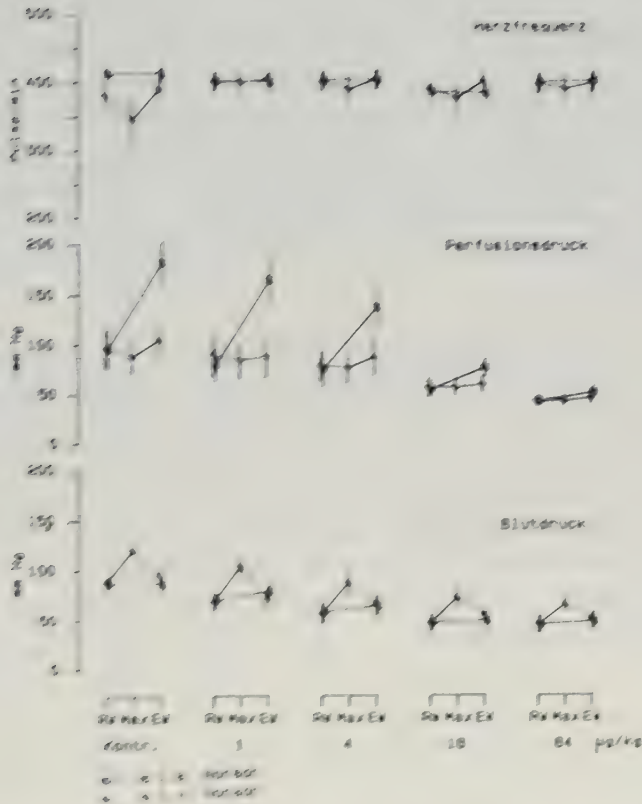


Abb. 2: Tabelle 10 und 11: Einfluß von Prazosin auf die Noradrenalinwirkung

Noradrenalin (N.A.) unter Prazosin kam es zu einer Hemmung der Baroreflexe. Sowohl die reflektorische Dilatation der Widerstandsgefäße als auch die reflektorische Bradykardie nahmen deutlich ab.

Noradrenalin (N.A.): Die arterielle Vasokonstriktion wurde nach hohen Dosen von Prazosin fast vollständig aufgehoben.

EW = Endwert

Max = maximale Abweichung

EW = Endwert

2.) PINDOLOL

a) Pindolol intravenös

Pindolol senkte den Blutdruck ab 50 µg Pindolol/kg signifikant. Dagegen blieb der Perfusionsdruck auf ungefähr gleicher Höhe. Deutliche kurzfristige Änderungen nach der Pindolol-Injektion waren weder beim Blut- noch beim Perfusionsdruck nachweisbar.

Bei der Herzfrequenz zeigte sich schon nach 50 µg Pindolol/kg ein hochsignifikanter Rückgang um (durchschnittlich) 62 Schläge/min. Bei höheren Dosen waren nur noch kleinere Senkungen auslösbar (intrinsische Aktivität des Pindolols). Auch kurzfristig war ein geringer, signifikanter (außer bei 100 µg Pindolol/kg) Pulsabfall nach 30 sec nachweisbar. Gerade bei der 1. Dosis zeigte sich aber, daß die durch das Pindolol ausgelöste Herzfrequenzsenkung zumindest einen längeren Zeitraum als 1 min (= EW) benötigte, bis wieder ein stabiles Niveau erreicht wurde.

Tabelle 2a

Ratte (Chloralosenarkose) Pindolol

Wirkung auf Blutdruck, Perfusionsdruck und Herzfrequenz (n=6)

Pindolol Dosis	RW, MAX,EW	Blutdruck mm Hg		Perf.-druck mm Hg		Herzfrequ. Pulse/min	
		$\bar{x}$	SE	$\bar{x}$	SE	$\bar{x}$	SE
Pind. i.v. 50 µg/kg	RW	91	7	83	8	446	16
	MAX	96 *	8	80	10	428 **	15
	EW	94	8	83	10	418 **	15
Pind. i.v. 100 µg/kg	RW	81	10	86	11	384	14
	MAX	84	10	83	11	381	11
	EW	83	11	79 **	10	379 *	14
Pind. i.v. 200 µg/kg	RW	73	8	86	15	373	12
	MAX	77	9	86	17	368 *	11
	EW	78	9	78 **	15	366 *	11
Pind. i.v. 400 µg/kg	RW	73	12	82	16	369	13
	MAX	72	12	83	18	353 *	10
	EW	77	11	70 *	13	365	13
Pind. i.v. 800 µg/kg	RW	63	18	83	24	356	15
	MAX	62	17	84	26	345 **	13
	EW	65	17	76	20	346	13

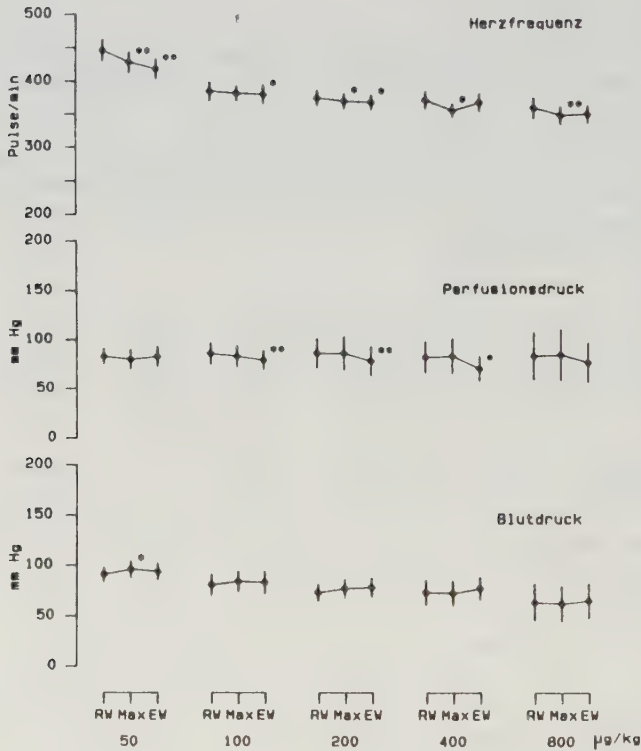


Abb. zu Tabelle 2a: Intravenöse Injektion von Pindolol: Pindolol führte längerfristig zu einer Blutdrucksenkung während der Perfusionsdauer über die gesamte Versuchsdauer gesehen gleich hoch blieb. Die Herzfrequenz sank bereits nach der Einstiegsdosis (50 µg Pindolol/kg) stark ab und ging dann nur noch geringfügig zurück.

* $p < 0.05$
 ** $p < 0.01$
 *** $p < 0.001$

RW = Ruhewert
 Max = maximale Abweichung
 EW = Endwert

b) Noradrenalin intravenös

Pindolol beeinflusste den Noradrenalin-Effekt nicht: Der Blutdruckanstieg nach der Noradrenalin-Bolusinjektion blieb gegenüber der Kontrolle weitgehend konstant und war nur bei der Dosis 400 µg Pindolol/kg deutlich höher als in der Kontrolle, deren Maximalwerte (133 mm Hg) aber in keinem Fall wieder erreicht wurden.

Die reflektorische Dilatation an den Arteriolen wurde zunächst (nach 50 µg Pindolol/kg) etwas ausgeprägter, ging dann langsam zurück und war erst nach 400 µg Pindolol/kg, nachdem bereits eine ausgeprägte Blutdruck- und Herzfrequenzsenkung eingetreten war, nicht mehr signifikant.

Die reflektorische Bradykardie blieb während des gesamten Versuches erhalten.

Tabelle 2b

Wirkung auf die Noradrenalin-Reaktion (NA i.v. 1.0µg/kg) (n=6)

Pindolol Dosis	RW MAX, EW	Blutdruck		Perf.-druck		Herzfrequ. Pulse/min	
		$\bar{x}$	SE	$\bar{x}$	SE	$\bar{x}$	SE
Kontrolle	RW	88	5	79	4	431	21
	MAX	133***	6	69 ***	4	365 *	31
	EW	92	5	108***	6	435	19
Pind. i.v. 50 µg/kg	RW	88	8	83	10	407	13
	MAX	126***	11	69 **	7	327 **	13
	EW	93	5	108***	11	381 **	18
Pind. i.v. 100 µg/kg	RW	79	9	76	11	378	16
	MAX	125***	13	68 **	11	309 **	14
	EW	87	10	106***	10	374	16
Pind. i.v. 200 µg/kg	RW	73	9	75	16	372	14
	MAX	115***	13	68 *	14	298	29
	EW	84	10	94 ***	18	366	14
Pind. i.v. 400 µg/kg	RW	64	10	68	14	363	15
	MAX	119***	19	64	12	281	40
	EW	82 *	11	82 **	16	367	15
Pind. i.v. 800 µg/kg	RW	62	16	66	18	348	15
	MAX	109 **	30	64	14	300	43
	EW	75	25	83	18	330	25

c) Noradrenalin intraarteriell

Trotz der relativ hohen Ausgangswerte des Perfusionsdrucks zeigte sich deutlich, daß nach Pindolol-Applikation eine Zunahme des Perfusionsdruckanstieges (um bis zu 21% gegenüber der Kontrolle) und höhere Maximalwerte (bis 228 mm Hg) zu verzeichnen waren. Erst nach der höchsten Dosis (800 µg Pindolol/kg) lag der Delta-Wert wieder unter dem der Kontrolle.

Tabelle 2c

Wirkung auf die Noradrenalin-Reaktion (NA i.a. 0.13-0.35µg/ml Blut) (n=6)

		Blutdruck mm Hg		Perf.-druck mm Hg		Herzfrequ. Pulse/min	
Pindolol Dosis	RW EW	$\bar{x}$	SE	$\bar{x}$	SE	$\bar{x}$	SE
Kontrolle	RW	92	6	87	10	449	14
	EW	95	7	213***	18	453	14
Pind. i.v. 50 µg/kg	RW	88	10	79	11	384	16
	EW	90	11	228***	16	383	13
Pind. i.v. 100 µg/kg	RW	79	9	76	11	376	14
	EW	87 **	11	228***	17	380	14
Pind. i.v. 200 µg/kg	RW	68	9	70	17	374	15
	EW	77	12	206***	25	373	14
Pind. i.v. 400 µg/kg	RW	64	11	66	17	358	18
	EW	76	13	203***	24	363	14
Pind. i.v. 800 µg/kg	RW	55	14	73	20	346	15
	EW	62 *	16	186 **	33	343	19

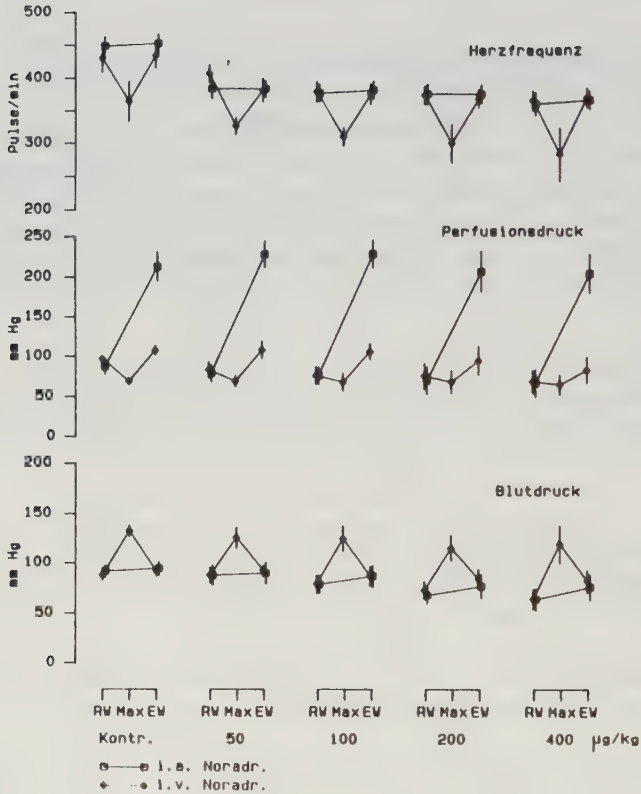


Abb. zu Tabelle 2b und 2c: Einfluß von Pindolol auf die Noradrenalinwirkung:

Noradrenalin i.v.: Die reflektorische periphere Dilatation war erst ab 400 µg Pindolol/kg nicht mehr signifikant. Auch die reflektorische Bradykardie blieb noch nach hohen Dosen erhalten.

Noradrenalin intraart.: Die arteriellen Widerstandsgefäße reagierten unter Pindolol gegenüber der Kontrolle mit einer leicht verstärkten Vasokonstriktion.

RW = Ruhewert

Max = maximale Abweichung

EW = Endwert

3.) DIHYDRALAZIN

a) Dihydralazin intravenös

Dihydralazin senkte den Blutdruck abhängig vom Ausgangsniveau von 85 auf 42 mm Hg nach der höchsten Dosis (1.6 mg Dihydralazin/kg). Der Effekt war erst ab der Dosis 200 µg Dihydralazin/kg signifikant.

Der Perfusionsdruck fiel dabei von 67 auf 37 mm Hg und war bereits ab 100 µg Dihydralazin/kg signifikant niedriger.

Der Puls blieb über die ganze Versuchsdauer gesehen unverändert. 15 sec nach der Injektion des Dihydralazins war ein kurzzeitiger, signifikanter (außer bei 400 µg Dihydralazin/kg) Abfall der Herzfrequenz um maximal 14 Schläge/min zu verzeichnen, der auch noch bei hohen Dosen bestehen blieb.

Tabelle 3a

Ratte (Chloralosenarkose) Dihydralazin

Wirkung auf Blutdruck, Perfusionsdruck und Herzfrequenz (n=6)

		Blutdruck		Perf.-druck		Herzfrequ:	
		mm Hg		mm Hg		Pulse/min	
Dihydralazin	RW,						
Dosis	MAX, EW	$\bar{x}$	SE	$\bar{x}$	SE	$\bar{x}$	SE
Dihydr. i.v.	RW	85	8	67	7	464	9
100 µg/kg	MAX	88	6	63	6	450 *	10
	EW	83	7	61***	7	462	11
Dihydr. i.v.	RW	81	9	59	6	458	13
200µg/kg	MAX	87	7	58	5	452 *	11
	EW	81	8	59	6	459	12
Dihydr. i.v.	RW	69	10	54	6	460	10
400 µg/kg	MAX	73	10	54	6	457	10
	EW	70	10	53	6	459	12
Dihydr. i.v.	RW	59	9	49	7	458	9
800 µg/kg	MAX	63	9	49	7	453 *	9
	EW	59	9	45 *	6	455	11
Dihydr. i.v.	RW	47	7	41	5	455	9
1600 µg/kg	MAX	52 *	7	41	5	448 *	10
	EW	48	7	41	5	449	10

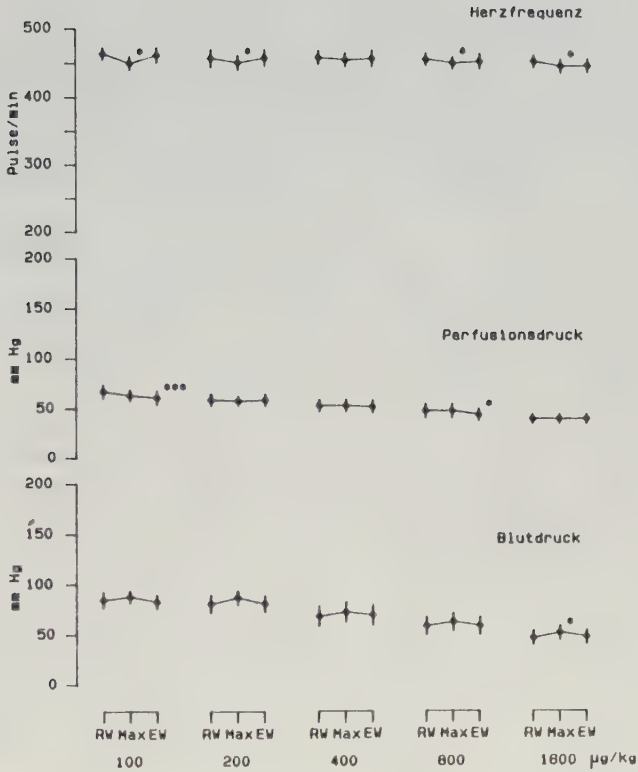


Abb. zu Tabelle 3a: Intravenöse Injektion von Dihydralazin: Dihydralazin führte zu einer dosisabhängigen Blut- und Perfusionsdrucksenkung. Kurzfristig bewirkte es keine bzw. nur geringfügige Veränderungen der Meßgrößen.

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

*** $p < 0.001$

RW = Ruhewert

Max = maximale Abweichung

EW = Endwert

b) Noradrenalin intravenös

Dihydralazin bewirkte ab 200 µg/kg ein leichtes Nachlassen der Noradrenalin-Reaktion gegenüber der Kontrolle. Erst ab 1.6 mg Dihydralazin/kg war dieser Rückgang deutlich. Der Endwert lag jeweils wieder ungefähr auf Höhe des Ruhewertes.

Die reflektorische Abnahme des Perfusionsdruckes nach der Noradrenalin-Bolusinjektion ging gegenüber der Kontrolle ($\Delta = 11$ mm Hg) deutlich zurück (auf $\Delta = 1$ mm Hg nach 1.6 mg Dihydralazin/kg) und war bereits nach der ersten Dosis (100 µg Dihydralazin/kg) nicht mehr signifikant.

Bei der Herzfrequenz zeigte sich bei nahezu gleich hoch bleibenden Ruhewerten ein deutlicher Rückgang der reflektorischen Bradykardie nach steigenden Dosen von Dihydralazin. Trotzdem nahmen gleichzeitig die Blutdruckanstiege nach der Noradrenalin-Stoßinjektion ab, was als ein Zeichen geringerer Ansprechbarkeit auf das Noradrenalin gewertet werden kann. Ein Wegfall oder ein Nachlassen des Barorezeptorenreflexes hätte nämlich eine stärkere Blutdruck-Reaktion auf das Noradrenalin zur Folge (siehe z.B. Ketanserin oder Clonidin).

Tabelle 3b

Wirkung auf die Noradrenalin-Reaktion (NA i.v. 1.0µg/kg) (n=6)

		Blutdruck mm Hg		Perf.-druck mm Hg		Herzfrequ. Pulse/min	
Dihydralazin RW							
Dosis	MAX,EW	$\bar{x}$	SE	$\bar{x}$	SE	$\bar{x}$	SE
Kontrolle	RW	88	4	74	6	463	8
	MAX	122***	7	63***	6	376 *	43
	EW	87	3	76	7	459	10
Dihydr. i.v. 100µg/kg	RW	80	9	62	7	460	9
	MAX	114***	8	55	6	408 *	32
	EW	81	7	68 *	7	461	11
Dihydr. i.v. 200 µg/kg	RW	77	10	57	6	461	11
	MAX	110***	8	52	4	427	28
	EW	73	8	65***	5	462	11
Dihydr. i.v. 400 µg/kg	RW	65	9	50	7	459	11
	MAX	96 ***	11	45	6	418	29
	EW	62	9	58***	9	461	11
Dihydr. i.v. 800 µg/kg	RW	55	9	45	6	456	9
	MAX	85 ***	11	42 **	5	450	11
	EW	56	8	48	7	455	8
Dihydr. i.v. 1600 µg/kg	RW	46	7	39	6	452	7
	MAX	70 ***	11	38	5	438	14
	EW	46	6	44 *	7	448	9

c) Noradrenalin intraarteriell

Der Perfusionsdruckanstieg (Delta-Wert) durch intraarterielle Noradrenalin-Infusion ging von 87 mm Hg in der Kontrolle schon nach 100 µg Dihydralazin/kg deutlich zurück und sank schrittweise bis auf 35 mm Hg nach 1.6 mg Dihydralazin/kg. Dies kann als ein Zeichen von (unvollständiger) Alpha-Sympathikolyse oder andersweitig bedingter nachlassender Kontraktionsfähigkeit der Arteriolen angesehen werden.

Tabelle 3c

Wirkung auf die Noradrenalin-Reaktion (NA i.a. 0.13-0.35µg/ml Blut) (n=6)

		Blutdruck mm Hg		Perf.-druck mm Hg		Herzfrequenz Pulse/min	
Dihydralazin	RW	—	SE	—	SE	—	SE
Dosis	EW	x		x		x	
Kontrolle	RW	86	4	65	6	465	9
	EW	91 *	5	152***	9	463	9
100 µg/kg	RW	77	7	57	6	461	10
	EW	84 **	7	137***	12	461	10
200 µg/kg	RW	73	9	54	7	463	10
	EW	73	8	132***	13	452	15
400 µg/kg	RW	59	9	50	8	457	11
	EW	65	10	117***	16	458	11
800 µg/kg	RW	53	8	44	7	458	9
	EW	53	8	96 ***	17	457	9
1600 µg/kg	RW	42	6	37	5	448	9
	EW	44	7	72 **	14	453 *	8

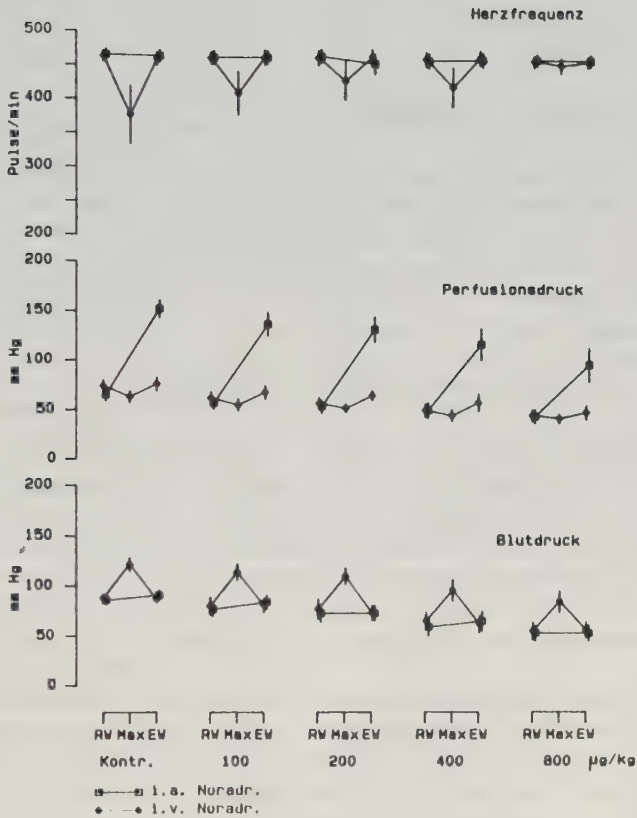


Abb. zu Tabelle 3b und 3c: Einfluß von Dihydralazin auf die Noradrenalinwirkung:

Noradrenalin i.v.: Ab 100 μg Dihydralazin/kg ging die Baroreflexfähigkeit langsam zurück.

Noradrenalin intraart.: Die Vasokonstriktion unter Dihydralazin verminderte sich dosisabhängig.

RW = Ruhewert

Max = maximale Abweichung

EW = Endwert

4.) NIFEDIPIN

a) Nifedipin intravenös

Nifedipin senkte den Blutdruck ab 20 µg/kg signifikant. Nach der höchsten Dosis (320 µg Nifedipin/kg) war der Blutdruck von 101 auf 59 mm Hg abgefallen und keine weitere Senkung mehr auslösbar. Auch kurzfristig zeigte sich bereits bei der Anfangsdosis (10 µg Nifedipin/kg) eine deutliche Blutdrucksenkung, die 10 sec nach der i.v.-Gabe am stärksten war. Danach war wieder ein Anstieg zu verzeichnen, der aber immer unter dem Niveau des Ruhewertes blieb.

Der Perfusionsdruck sank von 92 auf 44 mm Hg und war bereits ab 10 µg Nifedipin /kg signifikant niedriger als in der Kontrolle. Nachdem das i.v.-applizierte Nifedipin jeweils über die Pumpe die Hinterextremität erreicht hatte, sank der Druck (schon nach der ersten Dosis) signifikant. Erst nach 320 µg Nifedipin/kg war dieser Abfall aufgrund des niedrigen Ausgangswertes nicht mehr so deutlich.

Die Herzfrequenz blieb über die gesamte Versuchsdauer gesehen konstant bzw. sie nahm leicht, aber nicht signifikant, zu. 10 sec nach der Nifedipin-Injektion kam es zu einer deutlichen (ab 20 µg Nifedipin/kg signifikanten) Bradykardie, die bei 320 µg Nifedipin/kg so stark war, daß manche Ratten einen kurzzeitigen Herzstillstand hatten.

Tabelle 4a

Ratte (Chloralosenarkose) Nifedipin

Wirkung auf Blutdruck, Perfusionsdruck und Herzfrequenz (n=6)

Nifedipin Dosis	RW, MAX, EW	Blutdruck mm Hg		Perf.-druck mm Hg		Herzfrequ. Pulse/min	
		$\bar{x}$	SE	$\bar{x}$	SE	$\bar{x}$	SE
Nif. i.v. 10 µg/kg	RW	101	10	92	9	423	11
	MAX	87 *	10	92	10	390	20
	EW	91	10	81 **	8	418	8
Nif. i.v. 20 µg/kg	RW	89	9	77	7	418	9
	MAX	76 *	13	78	7	407 **	8
	EW	85	11	68 *	6	412	11
Nif. i.v. 40 µg/kg	RW	79	7	67	4	435	8
	MAX	65 ***	7	69	6	413 **	9
	EW	74	7	56***	4	427	12
Nif. i.v. 80 µg/kg	RW	76	9	60	5	434	14
	MAX	54 ***	8	61	7	341 **	21
	EW	67	6	51***	5	429	11
Nif. i.v. 160 µg/kg	RW	72	7	56	6	447	7
	MAX	50 ***	5	56	7	290***	26
	EW	61	5	43 **	5	425 **	12
Nif. i.v. 320 µg/kg	RW	62	6	50	7	445	8
	MAX	38 ***	6	54	9	205***	37
	EW	59	4	44	5	400***	12

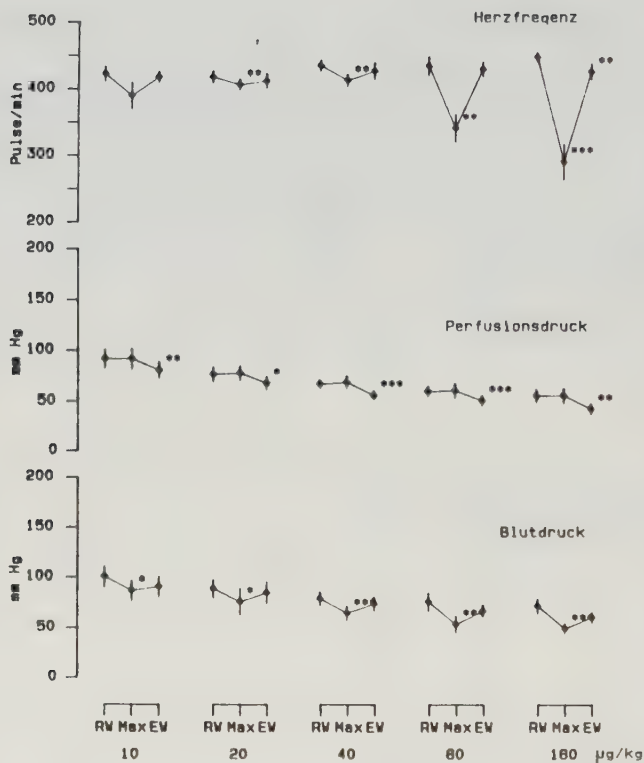


Abb. zu Tabelle 4a: Intravenöse Injektion von Nifedipin:
Die Nifedipin-Injektion verursachte einen initialen Abfall
aller 3 Meßgrößen. Während der Puls nach kurzer Zeit wieder
auf die Ausgangsfrequenz anstieg, blieben Blut- und Perfu-
sionsdruck anhaltend gesenkt.

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

*** $p < 0.001$

RW = Ruhewert

Max = maximale Abweichung

EW = Endwert

b) Noradrenalin intravenös

Die Noradrenalin-Bolusinjektion erhöhte nach Nifedipin den Blutdruck weniger stark als unter Kontrollbedingungen.

Die arterielle Reflexdilatation nach Noradrenalin-Stoßinjektion betrug in der Kontrolle 8 mm Hg. Unter Nifedipin war dieser Reflex deutlich erhalten (bis 80 µg Nifedipin/kg signifikant).

Auch die Reflexbradykardie, ausgelöst durch die Noradrenalin-Bolus-Injektion, war durch das Nifedipin nicht direkt beeinflussbar: Erst nach der höchsten Nifedipin-Dosis (320 µg Nifedipin/kg) war die Reflexbradykardie nicht mehr signifikant vom Ruhewert unterschiedlich. Bei dieser Dosis war der noradrenalin-induzierte Blutdruckanstieg bereits so stark gehemmt, daß der Baroreflex nur noch geringfügig aktiviert werden konnte.

Tabelle 4b

Wirkung auf die Noradrenalin-Reaktion (NA i.v. 1.0µg/kg) (n=6)

Nifedipin Dosis	RW MAX,EW	Blutdruck mm Hg		Perf.-druck mm Hg		Herzfrequenz Pulse/min	
		$\bar{x}$	SE	$\bar{x}$	SE	$\bar{x}$	SE
Kontrolle	RW	93	11	98	10	407	11
	MAX	139***	8	90 **	10	308 *	50
	EW	102	8	115 *	14	432 *	14
Nif. i.v. 10 µg/kg	RW	96	8	84	9	419	13
	MAX	140***	10	78 *	9	298 *	53
	EW	103	7	96 *	12	424	12
Nif. i.v. 20 µg/kg	RW	84	9	73	5	424	9
	MAX	128***	9	65 **	5	312	56
	EW	91	8	78	8	424	9
Nif. i.v. 40 µg/kg	RW	74	7	57	3	433	11
	MAX	116***	8	53 **	3	345	40
	EW	84 **	6	70 *	7	438	10
Nif. i.v. 80 µg/kg	RW	72	8	53	4	438	10
	MAX	102***	8	50 *	3	398 *	16
	EW	73	6	62 *	6	452	5
Nif. i.v. 160 µg/kg	RW	61	5	46	6	431	10
	MAX	86 ***	5	45	4	386	40
	EW	68 *	4	52 ***	6	440 *	7
Nif. i.v. 320 µg/kg	RW	59	4	43	6	425	12
	MAX	73 ***	4	41	5	410	8
	EW	65 ***	4	48 *	7	432 **	11

c) Noradrenalin intraarteriell

Peripherer Gefäßwiderstand: Die Ansprechbarkeit der Arterio-
len auf das Noradrenalin nahm unter Nifedipin deutlich ab.
Der Druckanstieg ging von $\Delta=86$ mm Hg in der Kontrolle auf
 $\Delta=33$ mm Hg nach der höchsten Dosis (320 μg Nifedipin /kg)
zurück.

Tabelle 4c

Wirkung auf die Noradrenalin-Reaktion (NA i.a. 0.13-0.35 $\mu\text{g}/\text{ml}$
Blut) (n=6)

		Blutdruck mm Hg		Perf.-druck mm Hg		Herzfrequ. Pulse/min	
Nifedipin	RW	—		—		—	
Dosis	EW	x	SE	x	SE	x	SE
Kontrolle	RW	93	10	87	7	419	13
	EW	97	9	173***	21	431 *	14
Nif. i.v. 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$	RW	90	10	78	9	433	8
	EW	95 *	10	158***	22	432	6
Nif. i.v. 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$	RW	82	9	67	5	428	10
	EW	89 *	10	148***	19	431	11
Nif. i.v. 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$	RW	79	8	58	5	438	10
	EW	79	10	126***	15	438	9
Nif. i.v. 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$	RW	73	7	56	4	444	7
	EW	79	9	121***	14	448	8
Nif. i.v. 160 $\mu\text{g}/\text{kg}$	RW	64	6	47	4	443	9
	EW	66	6	93 ***	12	445	8
Nif. i.v. 320 $\mu\text{g}/\text{kg}$	RW	60	5	45	5	437	9
	EW	61	6	78 ***	10	444	8

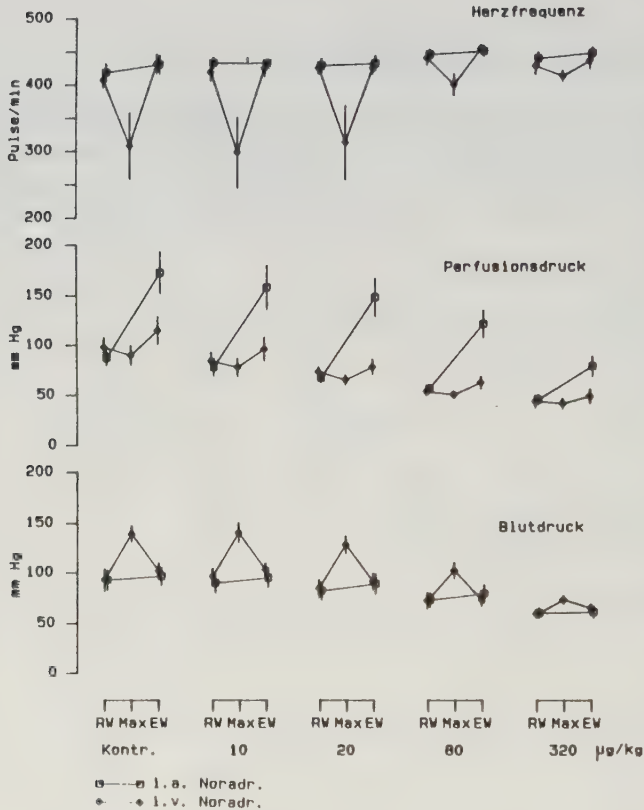


Abb. zu Tabelle 4b und 4c: Einfluß von Nifedipin auf die Noradrenalinwirkung:

Noradrenalin i.v.: Die reflektorische Dilatation und Bradykardie waren bis 80 µg Nifedipin/kg noch signifikant vorhanden und wurden erst parallel zu den verminderten Blutdruckanstiegen schwächer.

Noradrenalin intraart.: Die Ansprechbarkeit der arteriellen Widerstandsgefäße auf das Noradrenalin ging unter Nifedipin dosisabhängig zurück.

RW = Ruhewert

Max = maximale Abweichung

EW = Endwert

5.) CLONIDIN

a) Clonidin intravenös

Der Blutdruck sank ab der Dosis 10 µg Clonidin/kg. Bereits ab 30 µg Clonidin/kg war er von 82 auf 54 mm Hg gesunken. Auch höhere Dosen von Clonidin bewirkten keinen weiteren Blutdruckabfall mehr. Jeweils 10-20 sec nach der Clonidin-Injektion (Max) kam es zu einem signifikanten Blutdruckanstieg. Dieser war umso stärker je niedriger der Ruhewert lag, so daß die Blutdruckspitzenwerte (=Max) ungefähr gleich hoch blieben (98-108 mm Hg). Der Endwert (1 min nach der Clonidin-Injektion) schließlich lag bei 10 µg Clonidin/kg signifikant niedriger als der Ruhewert und ab 70 µg Clonidin/kg signifikant höher als der Ruhewert. Die vasokonstriktorische Wirkung des Clonidins hielt also bei höheren Dosen immer länger an, was auf eine abnehmende reflektorische Gegenregulation des Kreislaufs schließen ließ.

Der Perfusionsdruck war bereits nach 10 µg Clonidin/kg signifikant niedriger als am Anfang und fiel von 72 mm Hg in der Kontrolle bis auf 35 mm Hg nach der höchsten Dosis (310 µg Clonidin/kg) ab.

Die Herzfrequenz nahm bereits nach 10 µg Clonidin/kg signifikant um (durchschnittlich!) 52 Schläge/min ab und sank daraufhin noch stufenweise in kleineren Schritten ab. Ab der Dosis 150 µg Clonidin/kg blieb sie auf die Dauer gesehen auf einer Höhe von ca. 340 Schlägen/min. Auch kurzfristig (10-20 sec nach der Clonidin-Injektion) kam es zu einem signifikanten (außer bei 150 µg Clonidin/kg) Pulsabfall, der als Gegenregulation auf den gleichzeitigen Blutdruckanstieg (Reflexbradykardie) zu sehen ist.

Tabelle 5a

Ratte (Chloralosenarkose) Clonidin

Wirkung auf Blutdruck, Perfusionsdruck und Herzfrequenz (n=6)

Clonidin Dosis	RW, MAX,EW	Blutdruck mm Hg		Perf.-druck mm Hg		Herzfrequenz Pulse/min	
		$\bar{x}$	SE	$\bar{x}$	SE	$\bar{x}$	SE
Clon. i.v. 10 µg/kg	RW	82	9	72	7	440	22
	MAX	101***	9	69	10	425 **	18
	EW	64 *	10	62 ***	7	394 **	21
Clon. i.v. 30 µg/kg	RW	74	9	62	9	388	30
	MAX	108***	10	58	10	354 *	23
	EW	71	11	56	7	362	23
Clon. i.v. 70 µg/kg	RW	54	7	48	8	363	24
	MAX	100***	9	49	9	294 *	24
	EW	77 ***	11	47	6	337	21
Clon. i.v. 150 µg/kg	RW	55	8	38	8	339	30
	MAX	100***	8	42	7	318	23
	EW	92 ***	10	44	6	317	24
Clon. i.v. 310 µg/kg	RW	52	9	35	6	338	27
	MAX	96 ***	9	41	8	282 *	16
	EW	89 ***	8	42	8	288 **	18

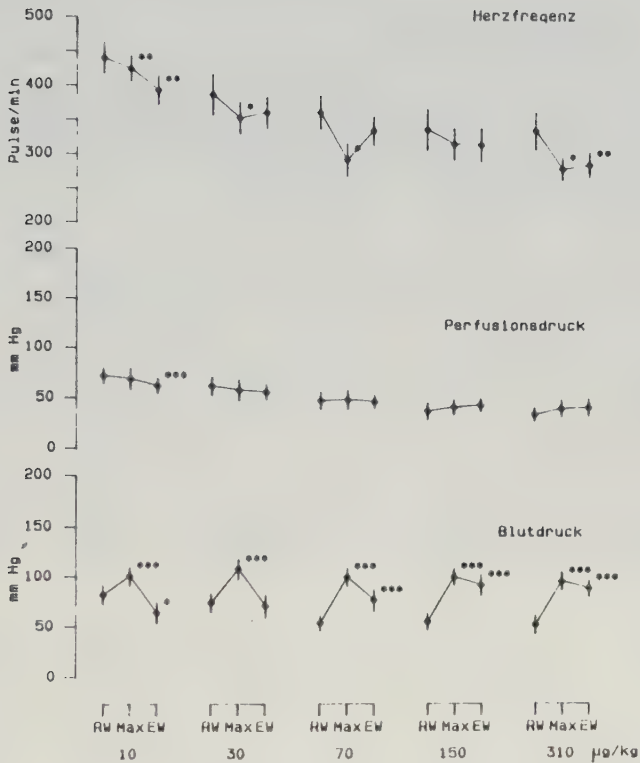


Abb. zu Tabelle 5a: Intravenöse Injektion von Clonidin: Clonidin führte zu einer anhaltenden Senkung aller 3 Meßgrößen. Am Blutdruck zeigte sich auch deutlich die periphere vasokonstriktische Wirkung des Clonidins kurz nach i.v.-Injektion. Diese Gefäßkontraktion hielt nach höheren Dosen immer länger an, was auf eine abnehmende reflektorische Kreislauf-Gegenregulation schließen ließ.

* $p < 0.05$
 ** $p < 0.01$
 *** $p < 0.001$

RW = Ruhewert
 Max = maximale Abweichung
 EW = Endwert

b) Noradrenalin intravenös

Noradrenalin erhöhte nach Clonidin-Gabe den Blutdruck deutlich stärker als unter Kontrollbedingungen. Erst nach der höchsten Clonidin-Dosis (310 µg/kg) war dieser Blutdruckanstieg schwächer als in der Kontrolle.

Peripherer Gefäßwiderstand: Die reflektorische Dilatation (Max) war nur in der Kontrolle signifikant ($\Delta = 5$ mm Hg) ging dann gegen Null (nach 30 µg Clonidin/kg) und kehrte sich bei noch höheren Dosen eher in eine Kontraktion um. Die Konstriktion nach Ablauf der Fließzeit blieb dagegen weitgehend erhalten (bis 70 µg Clonidin/kg signifikant höher als der Ruhewert).

Die Reflexbradykardie schien durch das Clonidin nicht beeinflussbar zu sein, da sie noch nach der höchsten Clonidin-Dosis signifikant vorhanden war.

Tabelle 5b

Wirkung auf die Noradrenalin-Reaktion (NA i.v. 1.0µg/kg) (n=6)

		Blutdruck		Perf.-druck		Herzfrequ.	
		mm Hg		mm Hg		Pulse/min	
Clonidin	RW						
Dosis	MAX,EW	$\bar{x}$	SE	$\bar{x}$	SE	$\bar{x}$	SE
Kontrolle	RW	85	8	68	7	416	26
	MAX	128***	4	63 ***	8	359	38
	EW	96	6	79 **	10	416	25
Clon. i.v. 10 µg/kg	RW	57	13	58	8	368	23
	MAX	110***	11	55	9	368	40
	EW	71 ***	11	68 *	10	397 *	23
Clon. i.v. 30 µg/kg	RW	54	8	46	7	358	27
	MAX	119***	11	46	9	302	43
	EW	68 **	10	52 *	6	383	25
Clon. i.v. 70 µg/kg	RW	57	8	43	7	364	22
	MAX	118***	12	48	10	283 *	38
	EW	74 **	11	51 **	7	372	22
Clon. i.v. 150 µg/kg	RW	60	8	38	8	338	20
	MAX	115***	12	43	8	320	39
	EW	77 **	9	44	10	341	32
Clon. i.v. 310 µg/kg	RW	66	11	43	9	338	14
	MAX	104***	11	47	9	296 *	24
	EW	74 *	13	46	10	347	20

c) Noradrenalin intraarteriell

Die Gefäßreaktion auf zirkulierendes Noradrenalin wurde unter Clonidin zunächst etwas stärker (Perfusionsdruckanstieg von Delta=88 mm Hg in der Kontrolle auf Delta=96 mm Hg nach 10 µg Clonidin/kg) und ging dann schrittweise auf 49 mm Hg zurück. Die stärkste Abnahme gegenüber der vorausgehenden Dosis war dabei nach 310 µg Clonidin/kg zu verzeichnen.

Tabelle 5c

Wirkung auf die Noradrenalin-Reaktion (NA i.a. 0.13-0.35µg/ml Blut) (n=6)

Clonidin Dosis		Blutdruck mm Hg		Perf.-druck mm Hg		Herzfrequ. Pulse/min	
		$\bar{x}$	SE	$\bar{x}$	SE	$\bar{x}$	SE
Kontrolle	RW	86	8	74	7	433	21
	EW	90	11	162***	18	440	19
Clon. i.v. 10 µg/kg	RW	62	11	53	8	383	14
	EW	72	10	149***	21	389	21
Clon. i.v. 30 µg/kg	RW	55	11	44	8	372	31
	EW	65	10	132***	22	373	26
Clon. i.v. 70 µg/kg	RW	52	7	38	5	358	29
	EW	61 *	10	118 **	23	356	27
Clon. i.v. 150 µg/kg	RW	56	8	38	8	346	29
	EW	59	11	107 **	26	338	26
Clon. i.v. 310 µg/kg	RW	57	8	38	7	343	17
	EW	62	11	87 **	22	343	20

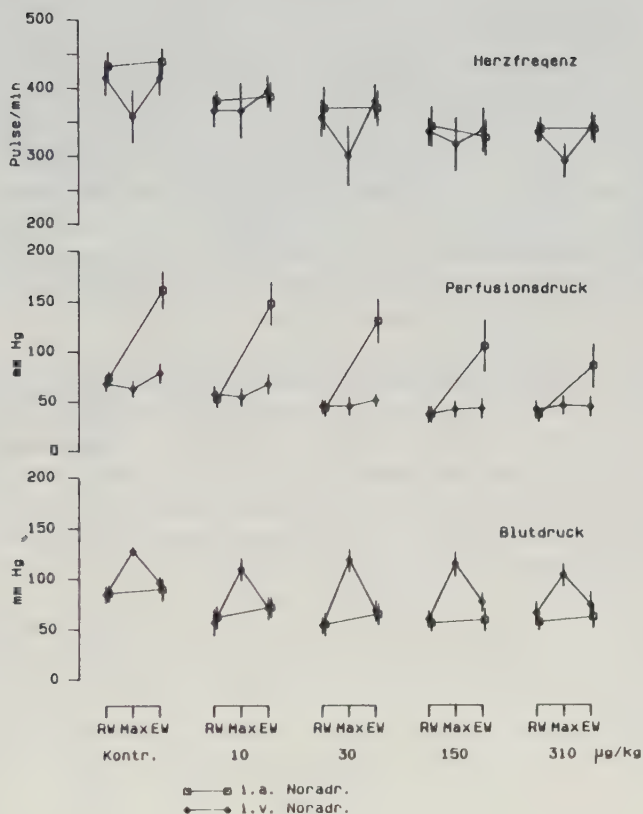


Abb. zu Tabelle 5b und 5c: Einfluß von Clonidin auf die Noradrenalinwirkung:

Noradrenalin i.v.: Die Blutdruckanstiege waren unter Clonidin deutlich erhöht, ein Zeichen für die eingeschränkte Kreislaufregulationsfähigkeit. Während die reflektorische Dilatation deutlich gehemmt wurde, war die reflektorische Bradykardie auch nach hohen Dosen noch signifikant erhalten.

Noradrenalin intraart.: Die Vasokonstriktion der Widerstandsgefäße durch Noradrenalin ging unter Clonidin erst deutlich zurück, als der Blutdruck bereits maximal gesenkt war.

RW = Ruhewert

Max = maximale Abweichung

EW = Endwert

6.) KETANSERIN

a) Ketanserin intravenös

Bereits ab 100 µg Ketanserin/kg wurde der Blutdruck signifikant gesenkt. Ab 1.6 mg Ketanserin/kg war nur noch eine geringe hypotensive Wirkung auslösbar und auch bei noch höheren Dosen wurden durchschnittlich 48 mm Hg nicht unterschritten. Jeweils 30 sec nach den ersten 3 i.v.-Injektionen sank der Blutdruck signifikant.

Auch der Perfusionsdruck wurde durch Ketanserin herabgesetzt (ab 100 µg Ketanserin/kg signifikant). Erst ab 1.6 mg Ketanserin/kg erreichte er einen Grenzwert von durchschnittlich 41 mm Hg, der auch bei höheren Dosen nicht weiter unterschritten werden konnte. Weiterhin ist im Diagramm deutlich die signifikante (außer bei 1.6 mg Ketanserin/kg) Abnahme des Perfusionsdruckes nach Ablauf der Fließzeit (EW) zu erkennen (peripher dilatatorische Wirkung).

Die Herzfrequenz wurde durch Ketanserin nicht beeinflusst.

Tabelle 6a

Ratte (Chloralosenarkose) Ketanserin

Wirkung auf Blutdruck, Perfusionsdruck und Herzfrequenz (n=6)

Ketanserin Dosis	RW, MAX, EW	Blutdruck mm Hg		Perf.-druck mm Hg		Herzfrequ. Pulse/min	
		$\bar{x}$	SE	$\bar{x}$	SE	$\bar{x}$	SE
Ket. i.v. 100 µg/kg	RW	84	12	81	10	394	20
	MAX	71 *	11	82	10	387	34
	EW	74 *	12	68 **	7	399	20
Ket. i.v. 200µg/kg	RW	77	12	70	9	402	14
	MAX	70 *	10	69	9	404	14
	EW	70	9	57***	7	400	15
Ket. i.v. 400 µg/kg	RW	65	12	65	9	411	13
	MAX	55 *	10	65	9	403	14
	EW	57	9	51 **	7	413	15
Ket. i.v. 800 µg/kg	RW	59	12	54	8	400	10
	MAX	54	10	53	7	399	13
	EW	52	9	44***	7	403	13
Ket. i.v. 1600 µg/kg	RW	52	14	49	12	424	7
	MAX	51	13	49	11	414 *	8
	EW	48	11	41	8	408	8

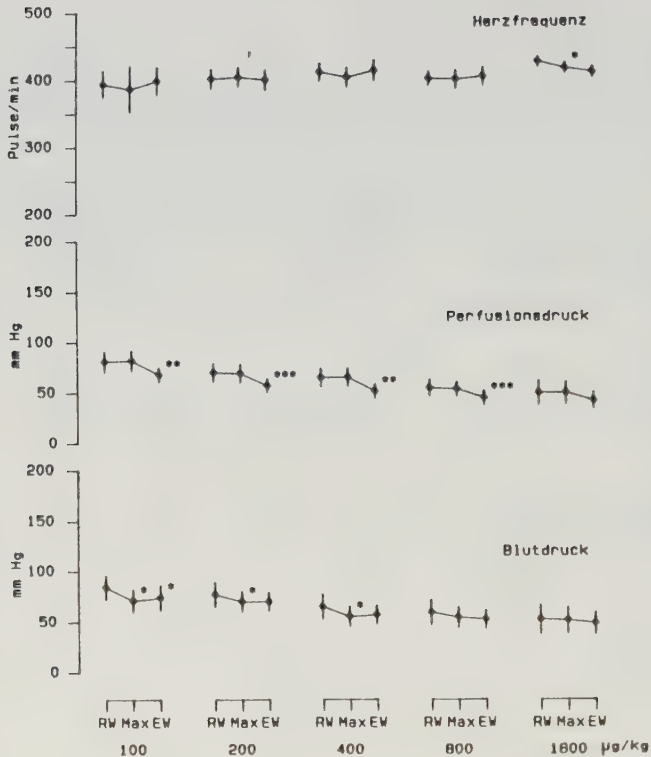


Abb. zu Tabelle 6a: Intravenöse Injektion von Ketanserin:
Neben einer anhaltenden Blut- und Perfusionsdrucksenkung ist
der Rückgang des arteriellen Gefäßwiderstandes nach Ablauf
der Fließzeit am Perfusionsdruck deutlich erkennbar.

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

*** $p < 0.001$

RW = Ruhewert

Max = maximale Abweichung

EW = Endwert

b) Noradrenalin intravenös

Durch die Noradrenalin-Injektion kam es zunächst zu einem verstärkten Blutdruckanstieg gegenüber der Kontrolle (bei 100 und 200 µg Ketanserin/kg), der von niedrigeren Niveaus ausging und Maximalwerte wie in der Kontrolle erreichte. Die Ursache hierfür scheint in der gleichzeitig nachlassenden Reflexbradykardie (siehe unten) zu liegen. Ab 400 µg Ketanserin/kg wurden die durch das Noradrenalin ausgelösten Blutdruckanstiege gegenüber der Kontrolle immer kleiner. Dies wurde als ein Zeichen nachlassender Ansprechbarkeit auf das Noradrenalin gewertet und konnte durch die direkte alpha-1-sympatholytische Aktivität des Ketanserins bei hohen Dosen erklärt werden.

Im Bereich des perfundierten Hinterlaufs bewirkte die Noradrenalin-i.v.-Injektion in der Kontrolle einen signifikanten Abfall des Perfusionsdruckes vor Ablauf der Fließzeit, der einer reflektorischen Dilatation entsprach. Als das Noradrenalin dann über die Pumpe das Verteilungsgebiet der A. iliaca externa erreicht hatte, kam es zu einem kurzzeitigen Anstieg des Druckes. Mit steigenden Dosen von Ketanserin wurden die Dilatation und auch die darauffolgende Kontraktion gegenüber der Kontrolle immer geringer.

Bei der Herzfrequenz schließlich war trotz gleichbleibend hoher Ruhewerte ein Nachlassen der Reflexbradykardie, die durch die Noradrenalin-i.v.-Injektion ausgelöst wurde, feststellbar, ein deutliches Zeichen dafür, daß die reflektorische Gegenregulation des Kreislaufs durch Ketanserin eingeschränkt war.

Tabelle 6b

Wirkung auf die Noradrenalin-Reaktion (NA i.v. 1.0µg/kg) (n=6)

Ketanserin Dosis	RW MAX,EW	Blutdruck mm Hg		Perf.-druck mm Hg		Herzfrequ. Pulse/min	
		$\bar{x}$	SE	$\bar{x}$	SE	$\bar{x}$	SE
Kontrolle	RW	83	9	73	7	398	21
	MAX	133***	7	68***	7	308 *	47
	EW	92	4	97***	7	398	14
Ket. i.v. 100µg/kg	RW	78	10	65	6	380	17
	MAX	137***	13	63	6	315 *	35
	EW	85 *	8	78***	8	389	12
Ket. i.v. 200 µg/kg	RW	70	10	63	7	398	16
	MAX	128***	14	56 **	6	340	30
	EW	76	9	72***	7	394	16
Ket. i.v. 400 µg/kg	RW	60	9	55	7	408	17
	MAX	104***	16	53	7	362	31
	EW	69	11	64 *	9	415	13
Ket. i.v. 800 µg/kg	RW	56	12	45	8	384	18
	MAX	95 **	20	45	7	360	17
	EW	62	13	50 *	8	403	8
Ket. i.v. 1600 µg/kg	RW	48	11	40	9	413	8
	MAX	68 **	23	38	8	405	8
	EW	50	10	44***	9	415	10

c) Noradrenalin intraarteriell

Peripherer Gefäßwiderstand: Die durch das Noradrenalin ausgelöste Kontraktion der Arteriolen (Delta-Wert in der Kontrolle 92 mm Hg) nahm stetig ab, erreichte dann aber einen Grenzwert von durchschnittlich 42 mm Hg (Delta-Wert), der auch bei hohen Ketanserin-Dosen bestehen blieb. Dies kann durch die alpha-1-sympatholytische Wirkung des Ketanserins erklärt werden.

Tabelle 6c

Wirkung auf die Noradrenalin-Reaktion (NA i.a. 0.13-0.35µg/ml Blut) (n=6)

		Blutdruck mm Hg		Perf.-druck mm Hg		Herzfrequ. Pulse/min	
Ketanserin	RW	—		—		—	
Dosis	EW	x	SE	x	SE	x	SE
Kontrolle	RW	86	11	73	11	399	13
	EW	89	15	165***	28	394	14
Ket. i.v. 100 µg/kg	RW	76	8	64	6	395	14
	EW	81	15	141 **	26	396	13
Ket. i.v. 200 µg/kg	RW	73	10	63	7	388	16
	EW	75	15	132 **	26	403	15
Ket. i.v. 400 µg/kg	RW	59	9	53	8	403	16
	EW	62	13	109 *	24	407	17
Ket. i.v. 800 µg/kg	RW	56	12	42	7	399	14
	EW	62	16	86 *	23	389	23
Ket. i.v. 1600 µg/kg	RW	48	9	38	8	415	5
	EW	52	16	72	25	420	9

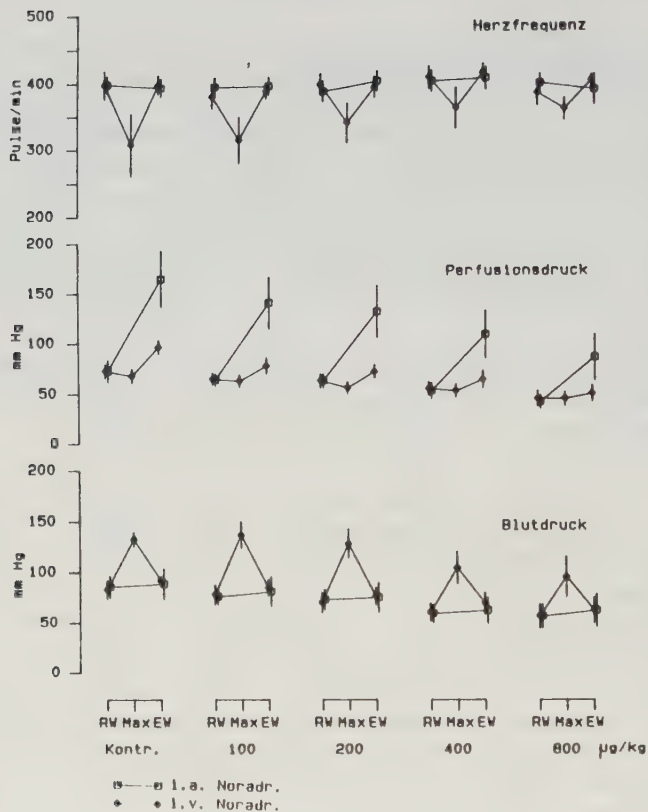


Abb. zu Tabelle 6b und 6c: Einfluß von Ketanserin auf die Noradrenalinwirkung:

Noradrenalin i.v.: Wie beim Clonidin waren auch unter Ketanserin die Blutdruckanstiege nach den ersten beiden Dosierungen verstärkt, was auf eine verminderte Gegenregulationsfähigkeit des Kreislaufs schließen ließ. Nach höheren Dosen überwog die alpha-sympathikolytische Wirkung des Ketanserins. Die Baroreflexe waren nach höheren Dosen deutlich gehemmt. Noradrenalin intraart.: Die catecholamin-induzierte Vasokonstriktion verminderte sich unter Ketanserin dosisabhängig.

RW = Ruhewert

Max = maximale Abweichung

EW = Endwert

7.) HYDROCHLOROTHIAZID, ALPHA-METHYLDOPA, CAPTOPRIL

In den Vorversuchen (jeweils 2 Ratten pro Substanz) stellten wir fest: Die 3 Substanzen Hydrochlorothiazid, Alpha-Methyldopa und Captopril beeinflussten die Kreislaufparameter Blutdruck, Herzfrequenz und peripheren Gefäßwiderstand innerhalb der ersten 2 Stunden nach der intravenösen Applikation nicht. Selbst die i.v.-Injektion höchster Dosen (Hydrochlorothiazid bis 3.2 mg/kg, Alpha-Methyldopa bis 250 µg/kg, Captopril bis 32 mg/kg) bewirkte keine initialen oder längerfristigen Veränderungen dieser Kreislaufgrößen. Dabei blieben auch der Baroreflex (Noradrenalin-Bolusinjektion) und die Reaktion auf zirkulierende Katecholamine unbeeinflusst.

Aus diesen Gründen verzichteten wir bei diesen 3 Substanzen auf eine weitere Untersuchung und auf eine graphische Darstellung der Ergebnisse.

DISKUSSION

An normotensiven Ratten in Chloralose-Narkose wurden die kardiovaskulären Wirkungen der Antihypertensiva Hydrochlorothiazid, Pindolol, Prazosin, Ketanserin, Dihydralazin, Nifedipin, Clonidin, Alpha-Methyldopa und Captopril qualitativ und quantitativ untersucht. Dadurch sollte es ermöglicht werden, die Kreislaufwirkungen dieser Substanzen für den therapeutischen Einsatz genau abwägen zu können.

Wir wählten dazu dieses Verfahren, weil es die wesentlichen kardiovaskulären Charakteristika erfaßte und gut miteinander vergleichen ließ. Vor der Besprechung der Ergebnisse soll deshalb noch auf die Eignung dieses Verfahrens eingegangen und das Vorgehen im Einzelnen begründet werden.

A) Allgemeine Beurteilung des Verfahrens

Zunächst muß auf die Frage eingegangen werden, inwieweit das Narkosemittel Chloralose die Reaktivität des Kreislaufs beeinflußt.

Zandberg (1984) erläuterte, daß Anästhesie v.a. in verschiedenen hypertensiven Tiermodellen aber auch am normotensiven Tier die blutdrucksenkenden Effekte stark beeinflussen kann. Schon Bouckart und Heymans (1937) stellten fest, daß unter Barbitursäurenarkose am Hund die Barorezeptorenreflexe abgeschwächt waren. Kirchheim (1976) kam zu der Schlußfolgerung, daß unter Anästhesie die sympathisch hemmende Komponente der Reflexbradykardie unverändert bleibt, die vagal efferente Komponente aber vollständig blockiert ist.

Wir wählten für unsere Versuche die Chloralosenarkose, da sie neben einer langanhaltenden, gleichmäßigen Narkosetiefe die

Kreislaufreflexe am geringsten zu beeinflussen scheint. So zeigten Koppermann et al.(1955) am Hund, daß z.B. der Karotissinusentlastungsreflex unter Chloralosenarkose (114 mg/kg) im Gegensatz zur Pentobarbitalnarkose fast vollständig erhalten war. Weiterhin verglichen sie die Baroreflexreaktion nach Noradrenalin-Stoßinjektion an wachen Hunden mit der an Hunden in Chloralosenarkose (110 mg/kg), wobei sie nur geringe Unterschiede feststellten. In bestimmten Stadien wurden die Norm überschreitende bradykarde Reaktionen beobachtet. Gupta et al.(1965) untersuchten am Hund die Reaktion des Kreislaufs auf Blutentzug (bis zu 30% des geschätzten Blutvolumens) und kamen zu dem Ergebnis, daß alle Änderungen am wachen Tier sich ähnlich verhielten wie die unter Chloralose.

Weiterhin sei darauf hingewiesen, daß die Darstellung einer Reflextachykardie in Narkose aufgrund höherer Ausgangsfrequenzen erschwert ist. Chu et al.(1978) verwendeten für die Untersuchung von Beta-Blockern an Ratten eine Chloralose- (66 mg/kg i.v.) Aprobarbital- (20 mg/kg i.v.) Narkose und kamen zu dem Schluß, daß aufgrund der hohen, anästhesiebedingten Ausgangsfrequenzen (388 Schläge/min) Reflextachykardien nicht festgestellt werden können. An pentobarbital-anästhesierten Sprague-Dawley-Ratten mit einem Körpergewicht zwischen 300 und 600g betrug die Ruheherzfrequenz sogar 420 Schläge/min, während sie an wachen Kontrolltieren bei 367 Schlägen/min lag (Docherty et al., 1986).

Durch Narkose wird auch eine gewisse Blutdrucksenkung bewirkt. Chu et al.(1978) gaben an, daß Dosen, die größer als 66 mg Chloralose/kg sind, zu einer Blutdrucksenkung auf ungefähr 100 mm Hg führen, während der physiologische mittlere Blutdruck bei ca. 130 mm Hg liegen soll. Docherty et al. (1986) ermittelten dagegen an wachen Ratten einen systolischen Blutdruck von 122.2 mm Hg und einen diastolischen von 82.8 mm Hg, was einem mittleren Blutdruck von ca. 96 mm Hg entspricht. Eine gute Anästhesie und Analgesie war in unseren

Versuchen erst ab 90 mg Chloralose/kg vorhanden. Wie die Ergebnisse zeigen, sind die kardiovaskulären Wirkungen der verschiedenen Antihypertensiva auch bei dieser Dosierung noch deutlich darstellbar.

Zusammenfassend kann aus diesen Erläuterungen geschlossen werden, daß die hypotensiven Effekte am wachen Tier im Gegensatz zum narkotisierten etwas schwächer ausgeprägt sind. Für die Untersuchung der kardiovaskulären Effekte von Antihypertensiva am anästhesierten Tier eignet sich dabei die Chloralose-Narkose am besten, da sie die Kreislaufreflexe am wenigsten beeinflußt und eine langanhaltende, gleichmäßige Wirkung gewährleistet.

Schließlich soll noch auf die Frage eingegangen werden, wie sehr sich normotensive Ratten im Gegensatz zu hypertensiven Tieren für die Prüfung von Antihypertensiva eignen. Zandberg (1984) erläutert hierzu, daß hypertensive Tiere im allgemeinen mit einer stärkeren Blutdrucksenkung reagieren als normotensive. So ist z.B. der sympathische Tonus eines normotensiven Hundes im Zustand körperlicher Ruhe sehr niedrig. Unter solchen Bedingungen haben sympathikolytische Arzneimittel nur unbedeutende Einflüsse auf Blutdruck und Herzfunktion. Andererseits können die verschiedenen experimentellen, hypertensiven Modelle zu Verzerrungen der Ergebnisse führen: So wurden zur Erzeugung der Hypertonie erbliche, renale, endokrine, neurogene und diätetische Formen herangezogen. Da aber Antihypertensiva über verschiedene Mechanismen wirken können, bedeutet die Wirksamkeit in einem Modell nicht unbedingt, daß auch in anderen derselbe Effekt zu erzielen ist.

Alle Antihypertensiva verabreichten wir intravenös in steigender Dosierung. Dadurch traten die (initialen und anhaltenden) Wirkungen am deutlichsten hervor und waren am besten vergleichbar. Die niedrigste blutdrucksenkende Dosis der jeweiligen Antihypertensiva wurde in Vorversuchen ermittelt.

Die antihypertensive Wirkung hielt bei allen Pharmaka weit über die Versuchsdauer hinaus an, die maximal 2-3 Stunden betrug. Deshalb wurden die aufeinanderfolgenden Dosen stets aufaddiert und die kumulative Dosis angegeben.

Die Perfusion erfolgte strömungskonstant über die A. iliaca externa. Die Änderungen des Perfusionsdruckes waren dabei den Änderungen des peripheren Gefäßwiderstandes direkt proportional. Da in diesem Bereich keine Anastomosen zu anderen arteriellen Gefäßen bestehen, erreichten die i.v.-applizierten Antihypertensiva das Verteilungsgebiet der A. iliaca externa erst verzögert. Somit konnten periphere Wirkungen der Pharmaka zeitlich versetzt und gesondert registriert werden. Veränderungen des Perfusionsdruckes, die vor diesem Zeitintervall eintraten, konnten auf indirekte (vegetativ gesteuerte) Mechanismen zurückgeführt werden. In den anderen, nicht-perfundierten Gefäßbereichen erfolgten diese Änderungen des peripheren Widerstandes natürlich sofort nach der Injektion der Antihypertensiva.

Zur Prüfung der Reaktionslage im Bereich der Widerstandsgefäße nach steigenden Dosen der Antihypertensiva verwendeten wir Noradrenalin, weil es unter physiologischen Verhältnissen für die postsynaptischen Rezeptoren an der glatten Gefäßmuskulzelle den wichtigsten Mediator darstellt. Durch die Änderung des Perfusionsdruckanstiegs nach Gabe der blutdrucksenkenden Pharmaka konnten Rückschlüsse auf den jeweiligen Wirkungsmechanismus gezogen werden.

B) Vergleichende Beurteilung der kardiovaskulären Wirkungen

Zunächst sollen die wesentlichen kardiovaskulären Merkmale der Antihypertensiva qualitativ und quantitativ miteinander verglichen werden. Zu unterscheiden waren akute und anhaltende Wirkungen. Als erstes wird auf die anhaltenden Effekte eingegangen, d.h. die Änderungen der Kreislaufparameter über die gesamte Versuchszeit (2-3 Stunden) hinweg. Anschließend wird auf die Reaktionen eingegangen, die direkt mit der intravenösen Injektion im Zusammenhang stehen, d.h. die innerhalb eines Zeitraums von 1-2 Minuten nach der Applikation eingetreten sind.

In Anknüpfung an die Schilderungen in der Einleitung werden daraufhin die Angriffspunkte der Antihypertensiva im Regelsystem der Kreislaufregulation diskutiert. Im Mittelpunkt steht dabei die Beurteilung peripherer Wirkungsmechanismen (intraarterielle Noradrenalin-Perfusion) sowie die Prüfung des Baroreflexes (intravenöse Noradrenalin-Stoßinjektion) unter steigenden Dosen der Antihypertensiva. Anhand dieser Erläuterungen werden die Vor- und Nachteile der untersuchten blutdrucksenkenden Pharmaka in bezug auf deren kardiovaskuläre Wirkungen aus therapeutischer Sicht abgewogen.

1.) Antihypertensiva mit verzögert einsetzender Wirkung

Die 3 Substanzen Alpha-Methyldopa, Hydrochlorothiazid und Captopril unterscheiden sich von den anderen dadurch, daß sie, wie bereits erwähnt, innerhalb der Versuchszeit (2-3 Stunden) keine kurzfristigen oder anhaltenden Änderungen an den Kreislaufparametern Herzfrequenz, Blut- und Perfusionsdruck auslösten. Auch der Baroreflex und die noradrenalinvermittelte Vasokonstriktion blieben unbeeinflusst. Dies unterstreicht die gute Eignung dieser Substanzen, wenn, aus welchen Gründen auch immer, eine langsame (über Stunden) und

kreislaufschonende Blutdrucksenkung erzielt werden soll.

Es sei hier nur hinzugefügt, daß Captopril am hypertensiven Menschen nach oraler Verabreichung (100 mg) bereits nach 15 min initiale Blutdrucksenkungen bewirkte, die nach 60-90 min ihren Höhepunkt erreichten (Case et al., 1978). In unseren Versuchen war dagegen trotz intravenöser Gabe hoher Dosen kein Blutdruckabfall auslösbar. Eine Klärung dieses Widerspruchs kann anhand der Aussage von Tschöpe und Weber (1986) gefunden werden: "ACE (Angiotensin-Converting-Enzym)-Hemmung wird vor allem dann wirksam sein, wenn die aktuelle Aufrechterhaltung des normalen oder erhöhten Blutdrucks wesentlich von der Höhe der Angiotensin-2-Spiegel abhängt." Angiotensin-2 scheint also bei der normotensiven Ratte keinen starken Einfluß für die Aufrechterhaltung des Blutdrucks zu besitzen.

2.) Anhaltende Veränderungen der Kreislaufparameter

Die stärksten Blutdrucksenkungen wurden in unseren Versuchen mit den Substanzen Dihydralazin, Nifedipin und Ketanserin erzielt (Senkung um bis zu 41-45% des Ausgangswertes), während bei Prazosin, Pindolol und Clonidin der maximale Blutdruckabfall nur 32-37% des Ausgangswertes betrug. Bei allen Antihypertensiva wurde ein stabiles niedriges Druckniveau erreicht (Absolutwerte zwischen 47 und 62 mm Hg), das nicht weiter unterschritten wurde. Am schnellsten senkte Clonidin den Blutdruck (innerhalb von 30 min Blutdruckabfall von 82 auf 54 mm Hg), am langsamsten Pindolol und Prazosin.

Parallel zum Blutdruckabfall sank der Perfusionsdruck, am stärksten durch Prazosin (um bis zu 56% des Ausgangswertes), Nifedipin (um bis zu 52% des AW) und Ketanserin (um bis zu 51% des AW), weniger deutlich durch Dihydralazin (um bis zu 39% des AW). Unter Clonidin (Perfusionsdrucksenkung

um bis zu 42% des Ausgangswertes) fiel der periphere Gefäßwiderstand noch um 13 mm Hg, nachdem der Blutdruck bereits maximal abgesunken war. Nach Pindolol blieb er nahezu unverändert, bzw. er stieg sogar leicht aber nicht signifikant an. Die Absolutwerte der Perfusionsdrücke waren ab einer gewissen Höhe (zwischen 41 und 44 mm Hg) bei allen Substanzen nicht weiter absenkbar.

Die Herzfrequenz blieb während des gesamten Versuches bei allen Antihypertensiva außer Pindolol und Clonidin konstant. Beide Antihypertensiva verminderten nach der niedrigsten hypotensiven Dosis die Pulszahl zunächst relativ stark (bei Clonidin um 52, bei Pindolol um 62 Schläge/min). Nach höheren Dosen ging dann die Herzfrequenz nur noch geringfügig zurück und lag schließlich bei beiden Substanzen um ca. 100 Schläge/min (ca. 20% des Ausgangswertes) niedriger als am Anfang.

Da in der Literatur über die Kreislaufwirkungen des Pindolols widersprüchliche Untersuchungsergebnisse zu finden sind, soll hier näher darauf eingegangen werden. Wir konnten bestätigen, daß für die hypotensive Wirkung (ab 50 µg Pindolol /kg) hauptsächlich die Senkung der Herzfrequenz (bzw. des Herz-Minuten-Volumens) verantwortlich ist, da der periphere Widerstand nicht abnahm.

Die Kreislaufreaktion auf Beta-Blocker unterliegt starken Spezies-Unterschieden: Buckingham et al.(1977) stellten an wachen normotensiven und hypertensiven Ratten eine signifikante hypotensive Wirkung und eine signifikante Tachykardie durch Pindolol (50 µg/kg) fest. Am chloralose-anästhesierten Hund zeigten Giudicelli et al.(1969), daß kumulative Dosen bis 333 µg Pindolol/kg i.v. keine signifikante Änderung von Blutdruck, Herzfrequenz und peripherem Widerstand hervorriefen. Der Blutdruck sank erst signifikant, wenn mehr als 2 mg Pindolol/kg verabreicht wurden, ohne daß eine Änderung der Herzfrequenz ausgelöst wurde. Greeff und Köhler (1971) wiesen

dagegen an der Katze (Pentobarbital-Narkose) unter Pindolol einen Blutdruck- und Pulsabfall nach, allerdings nur initial, d.h. nach niedrigeren Dosen.

Dieser Vergleich zeigt, wie stark die Wirkung von Beta-Blockern bei verschiedenen Tierarten variieren kann bzw. wie unterschiedlich stark sich die intrinsische Aktivität des Pindolols am Herzen durchsetzt. Außerdem spielt die Narkose eine bedeutende Rolle: Nach Fitzgerald (1984) ist die Wirkung der Beta-Blocker vom Grad der vorherrschenden Adrenozeptor-Aktivierung und von der Effektivität der kardiovaskulären homöostatischen Reflexe abhängig, die durch Anästhesie beeinflusst werden können. In diesem Zusammenhang sei hier noch auf die Arbeit von Davy et al. (1977) verwiesen. Die Autoren stellten an anästhesierten (Urethan, Chloralose, Pentobarbital) Ratten durch Propranolol und Alprenolol signifikante Blutdruck- und Herzfrequenzabfälle fest, dagegen keine Änderung des peripheren Widerstands. Die Variabilität der Effekte von Beta-Blockern rührte dabei unter anderem auch vom initialen Gefäßtonus und der Art der Narkose her. In den Versuchen von Chu et al. (1978) an chloralose-aprobarbital-anästhesierten Ratten senkte Propranolol dosisabhängig Blutdruck- und Pulsfrequenz. Die Autoren wiesen dabei auf die gute Eignung der Chloralose-Narkose für die Untersuchung von Beta-Blockern hin.

Für die hypotensive (zentral ausgelöste) Wirkung des Clonidins ist neben dem Rückgang der Herzfrequenz (bzw. des Herz-Minuten-Volumens) auch die Abnahme des peripheren Widerstandes verantwortlich, da beide Größen bereits nach der Einstiegsdosis (10 µg Clonidin/kg) signifikant erniedrigt sind.

Die vergleichende Gegenüberstellung der kardiovaskulären Eigenschaften läßt bereits wichtige therapeutische Einsatzmöglichkeiten erkennen: Beta-Blocker werden heute - meist in Kombination mit Diuretika - bei leichteren Hypertonieformen

als Mittel der ersten Wahl eingesetzt. Besonders gut eignen sie sich bei Patienten mit essentieller Hypertonie und bei Patienten mit erhöhtem Herzzeitvolumen (Hyperzirkulation). Dagegen sollte Pindolol nicht bei Bradykardie oder AV-Block eingesetzt werden, da es trotz seiner intrinsischen sympathomimetischen Aktivität eine signifikante Bradykardie erzeugt. Eine absolute Kontraindikation für Pindolol besteht, wie anhand des Perfusionsdrucks deutlich gezeigt werden konnte, bei Patienten mit peripherer Gefäßinsuffizienz oder mit Asthma bronchiale. In diesen Fällen sind vielmehr, je nach Stärke des gewünschten peripheren Effektes, Prazosin (Perfusionsdrucksenkung bis zu 56% des Ausgangswertes), Nifedipin, Ketanserin und Dihydralazin indiziert. Clonidin sollte wegen seiner Nebenwirkungen (Bradykardie, Rebound-Effekt nach dem Absetzen, Sedation) bei leichteren Hypertonieformen nicht verwendet werden sondern aufgrund seiner schnell einsetzenden Blutdrucksenkung nur zur Therapie des hypertensiven Notfalls gebraucht werden.

3.) Akute Veränderungen der Kreislaufparameter

Um die kurzfristig (1-2 Minuten) nach der Injektion der Antihypertensiva auftretenden Änderungen am Blutdruck beurteilen zu können, müssen gleichzeitig die Änderungen von Perfusionsdruck und Herzfrequenz betrachtet werden. Dies läßt sich am besten am Vergleich von Nifedipin, Clonidin und Ketanserin darstellen.

Da nach der intravenösen Injektion von Ketanserin die Herzfrequenz konstant bleibt, kann die Blutdrucksenkung nur vom Abfall des Perfusionsdrucks (bzw. des peripheren Widerstandes) ausgelöst werden, der sofort nach Ablauf der Fließzeit einsetzt und (mindestens) bis zur Gabe der nächsten Ketanserin-Dosis anhält.

Dagegen war die Blutdrucksenkung durch Nifedipin sowohl von einem Perfusionsdruck- als auch von einem Herzfrequenzabfall begleitet. Dieser Effekt trat bereits bei Dosen auf, bei denen die Noradrenalin-Reaktion noch nahezu unbeeinflusst war (siehe unten). Der periphere Gefäßwiderstand sank dabei ungefähr so stark wie durch Ketanserin, nämlich um jeweils bis zu 13 mm Hg sofort nach der Injektion. Weder hochdosierte Gaben von Alpha-Blockern (siehe Prazosin) noch von Vasodilatoren (siehe Dihydralazin) konnten so massive (kurzfristige) Wirkungen am Perfusionsdruck hervorrufen. Die hohe Aktivität von Ca-Blockern zeigten schon Grün und Fleckenstein (1972) an Arterienstreifen von Koronargefäßen (Schwein): In Konzentrationen (25-50 ng Nifedipin/ml), die 1000mal niedriger lagen als z.B. für Papaverin, blockierte Nifedipin bereits den calciumabhängigen Kopplungsprozeß und führte zu einer Relaxation. Die starke spontane Wirkung am Herzen ist dadurch erklärbar, daß sowohl im Arbeitsmyokard als auch an den Erregungsleitungsfasern eine hohe Zahl von "langsamen" Kanälen liegen, die als häufigste Kationen-Art Calcium passieren lassen und somit durch Ca-Blocker am meisten beeinträchtigt werden (Sorkin et al., 1985).

Während sich der Perfusionsdruck bis zur nächsten Nifedipin-Injektion (nach 15-20 min) nicht mehr erhöhte, erreichte der Puls nach maximal 1 min wieder die Ausgangsfrequenz, was sich auch darin äußerte, daß der Blutdruck wieder leicht anstieg.

Clonidin löste intravenös einen kurzfristigen hypertensiven Effekt aus (Blutdruckanstieg um bis zu 46 mm Hg), der nach höheren Dosen immer ausgeprägter war und länger (mehrere Minuten) anhielt. Auch an verschiedenen isolierten Gefäßen (z.B. Rattenaorta) wurde eine Vasokonstriktion durch Clonidin nachgewiesen (Höfke und Kobinger, 1966, Boisser et al., 1968). Da diese Effekte durch Phentolamin aufgehoben wurden, konnten sie auf die Stimulation von peripheren Alpha-Rezeptoren zurückgeführt werden. Auch bei der therapeutischen Anwen-

derung muß dieser Effekt berücksichtigt werden, vor allem bei der Behandlung des hypertensiven Notfalls muß Clonidin möglichst langsam intravenös verabreicht werden.

Auf plötzliche Blutdruckerhöhungen reagiert der Organismus reflektorisch, wie schon anhand der Noradrenalin-i.v.-Injektion besprochen (siehe oben), mit einer Bradykardie. Diese war auch durch die Clonidin-Injektionen deutlich auslösbar. Unter physiologischen Bedingungen wäre auch eine gleichzeitig mit der Blutdruckerhöhung einhergehende reflektorische Perfusionsdrucksenkung zu erwarten. Wie auch später bei der Besprechung des Baroreflexes anhand der Noradrenalin-Stoßinjektion (s.u.) konnte in unseren Versuchen gezeigt werden, daß dieser Reflex unter Clonidin deutlich gehemmt ist.

Nach Prazosin-Injektion ließ sich bei höheren Dosen ein signifikanter Perfusionsdruckabfall nachweisen, der aber nicht so stark wie z.B. beim Nifedipin war. Dies äußerte sich auch darin, daß der mit der plötzlichen Perfusionsdrucksenkung einhergehende Blutdruckrückgang langsamer und nicht signifikant erfolgte.

Die intravenösen Dihydralazin- und Pindolol-Injektionen verursachten nur geringfügige akute Änderungen der untersuchten Kreislaufparameter. Der Einsatz dieser Arzneimittel ist daher besonders bei kreislauflabilen und kollapsanfälligen Patienten angebracht.

Dagegen besteht bei Nifedipin, Prazosin und Ketanserin, vor allem bei der intravenösen Injektion, durch die schnelle Vasodilatation die Gefahr eines zu schnellen Druckabfalls, der unter gewissen Umständen lebensgefährlich sein kann. So kann dies besonders bei atherosklerotischen Patienten eine Minderdurchblutung von Gehirn oder peripheren Organen zur Folge haben, vor allem unter orthostatischem Streß. Auch bei Volumenmangel-Patienten, z.B. nach längerer Diuretika-The-

rapie, müssen diese Pharmaka mit besonderer Vorsicht eingesetzt und die Therapie mit niedrigen Initialdosen begonnen werden. Die gefürchtete Bradykardie durch die Nifedipin-Injektion kann durch langsame intravenöse (Dauertropfinfusion) oder orale Gabe zunächst niedriger Dosen verhindert werden.

4.) Periphere Wirkung der Antihypertensiva

Die intraarterielle Noradrenalin-Infusion wurde durchgeführt, um die Kontraktilität der peripheren Gefäßmuskulatur unter den verschiedenen Antihypertensiva qualitativ und quantitativ erfassen zu können und um somit Rückschlüsse auf die Wirkungsmechanismen ziehen zu können.

Alle Substanzen außer Pindolol verminderten die noradrenalin-vermittelte Vasokonstriktion deutlich. Am stärksten wirkte dabei Prazosin: Dieses hemmte die Reaktion dosisabhängig (ab 2 µg Prazosin/kg) und parallel zur Blutdrucksenkung. Nach der Höchstdosis (64 µg Prazosin/kg) betrug der Perfusionsdruckanstieg nur noch 9 mm Hg, in der Kontrolle dagegen 86 mm Hg. Unter Ketanserin, das ja (in hohen Dosen) auch alpha-1-antagonistisch wirkt, ging die noradrenalin-induzierte Vasokonstriktion nicht so stark zurück (noch 35 mm Hg Druckanstieg nach der höchsten Dosis). Daraus läßt sich folgern, daß Prazosin (im Gegensatz zu Ketanserin) bei steigenden Dosen die (postsynaptisch vermittelte) Vasokonstriktion (ausgelöst durch Noradrenalin) nahezu völlig aufheben kann. Dies läßt vermuten, daß postsynaptische Alpha-2-Rezeptoren für die Vasokonstriktion keine Rolle spielen, zumindest bei der Ratte. Andererseits wäre es aber auch denkbar, daß Prazosin in höheren Dosen auch alpha-2-antagonistische Aktivität besitzt. Da aber in unserem Fall die Vasokonstriktion allein durch intraarterielles Noradrenalin ausgelöst wurde, spielen die präsynaptischen Alpha-2-Rezeptoren keine Rolle.

Außerdem hat Prazosin eine 1000 bis 10000mal höhere Affinität zu Alpha-1 als zu Alpha-2-Rezeptoren, wie U'Prichard et al. (1978) in Rezeptor-Bindungs-Studien mit tritium-markierten Radioliganden an isolierten Rattennieren und -gehirnen feststellten.

Unter Dihydralazin, Nifedipin und Clonidin nahm die noradrenalin-vermittelte Vasokonstriktion etwa gleich stark ab. Wie auch beim Ketanserin blieb bei diesen Antihypertensiva nach bereits maximaler Perfusionsdrucksenkung ein gewisses Reaktionsvermögen auf das intraarterielle Noradrenalin erhalten. Die glatte Gefäßmuskulatur der Atriolen ist also trotz nahezu maximaler Dilatation immer noch in der Lage, auf periphere Vasokonstriktoren mehr oder weniger stark mit Kontraktion zu reagieren (Druckanstiege zwischen 35 und 50 mm Hg). Aus therapeutischer Sicht betrachtet bedeutet dies, daß ein gewisses peripheres Reaktionsvermögen erhalten bleibt, auch wenn bereits der Blutdruck schon stark gesenkt ist.

In diesem Zusammenhang soll auf die Besprechung der arteriellen Kontraktilität unter Nifedipin näher eingegangen werden, die ab 40 µg Nifedipin/kg deutlich und stark zurückging. Vergleicht man diese Ergebnisse mit denen von Van Meel et al. (1981), die an Ratten eine starke Hemmung der durch den spezifischen Alpha-2-Agonisten B-HT 920 ausgelösten Vasokonstriktion durch Nifedipin fanden, dagegen keine Beeinflussung der Konstriktion ausgelöst durch Methoxamin (spezifischer Alpha-1-Agonist), so liegt der Schluß nahe, daß auch in unseren Versuchen eine (teilweise) Alpha-2-Blockade der Noradrenalin-Konstriktion vorliegt. Diese Hemmung darf aber nicht als direkte Alpha-2-Blockade gesehen werden: Aufgrund von Ergebnissen aus Rezeptor-Bindungs-Studien mit Radioliganden erläuterte Van Zwieten (1984), daß der Rückgang der alpha-2-induzierten Druckantwort nicht auf der direkten Affinität von Ca-Blockern gegenüber Alpha-2-Rezeptoren beruht: "Calcium entry blockers are not alpha-2-adrenoceptor

blockers!" Die Ca-Blocker greifen also an einer der alpha-2-induzierten Konstriktion "nachgeschalteten" Stelle in den Reaktionsablauf ein. Diese Erklärung setzt aber auf unsere Versuche bezogen das Vorhandensein postsynaptischer Alpha-2-Adrenozeptoren voraus, die eine Vasokonstriktion vermitteln. Anhand der Beurteilung der Wirkungen des Prazosins (siehe oben) kamen wir aber zu dem Schluß, daß Alpha-2-Rezeptoren für die postsynaptische, arterielle Gefäßkontraktion - zumindest bei der Ratte - keine wesentliche Rolle spielen. Deshalb erscheint es wahrscheinlicher, daß in unseren Versuchen der starke Rückgang der Wirkung des Noradrenalins nach hohen Dosen von Nifedipin nicht einer bestimmten Rezeptorenpopulation zuzuordnen ist, bzw. daß auch die alpha-1-vermittelte Vasokonstriktion gehemmt ist. Diese Erklärung wird durch die Ergebnisse von Wali et al.(1986) unterstützt, die an isolierten Gefäßen zeigten, daß die durch Calcium-Blocker ausgelöste Vasokonstriktion auch durch andere Vasokonstriktoren (z.B. Acetylcholin, 5-Hydroxytryptamin, Kaliumchlorid) gehemmt wird.

Unter Pindolol konnte eine deutliche Verstärkung der arteriellen Reaktion auf zirkulierendes Noradrenalin (um bis zu 21% gegenüber der Kontrolle) nachgewiesen werden. Daraus kann gefolgert werden, daß unter physiologischen Bedingungen auch Beta-Rezeptoren an der noradrenalinvermittelten Vasokonstriktion beteiligt sind, die einen leicht hemmenden Einfluß darauf ausüben. Da die peripheren Beta-Rezeptoren blockiert sind, kann dieser Effekt entweder nur auf einer verstärkenden Wirkung des Noradrenalins über die Alpha-Rezeptoren beruhen oder Noradrenalin besitzt unter physiologischen Bedingungen auch eine gewisse beta-2-mimetische dilatierende Aktivität.

Schließlich soll noch auf den Einfluß des Clonidins im arteriellen Gebiet eingegangen werden: Nach einer geringfügigen Verstärkung bei niedrigeren Dosen konnte erst ab 150 µg Clonidin/kg ein deutlicher Rückgang der noradrenalin-vermit-

telten Vasokonstriktion erzielt werden, wohingegen eine zentrale Wirkung bereits nach 10 µg Clonidin/kg eingetreten war (Bradykardie, Blut- und Perfusionsdrucksenkung). Die vasokonstriktorische Wirkung des Noradrenalins wird also nach höheren Dosen von Clonidin antagonisiert. Auch Constantine und McShane (1968) beobachteten an isolierten Kaninchen-Aorten, die durch Adrenalin maximal kontrahiert waren, eine partielle Relaxation durch Clonidin. Dieses unterschiedliche Reaktionsverhalten (Vasokonstriktion nach i.v.-Injektion - antagonisierende Effekte auf Noradrenalin) kann anhand der unterschiedlichen Affinität und intrinsischen Aktivität erklärt werden: Clonidin hat im Vergleich mit Noradrenalin nur ca. 21% dessen intrinsischer Aktivität an postsynaptischen Alpha-Adrenozeptoren (Medgett et al., 1978), die für die Vasokonstriktion nach i.v.-Gabe verantwortlich ist. Dagegen hat Clonidin eine höhere Affinität zu den Alpha-Adrenozeptoren als Noradrenalin (Medgett et al., 1978), wodurch der Rückgang des katecholamin-induzierten Perfusionsdruckanstiegs unter Clonidin zu erklären ist.

Für die antihypertensive Therapie ist die Reaktion der peripheren Gefäßmuskulatur auf zirkulierende Katecholamine von großer Bedeutung. Aufgrund seiner massiven Wirkung ist dabei Prazosin besonders hervorzuheben. Da es auch die venösen Kapazitätsgefäße dilatiert, wird dadurch die kardiale Vor- und Nachlast reduziert. Somit eignet es sich besonders bei peripheren Durchblutungsstörungen, die mit chronischer Linksherzinsuffizienz einhergehen.

5.) Einfluß der Antihypertensiva auf den Baroreflex

Durch die Noradrenalin-Stoßinjektion wurde über die systemische Barorezeptoren-Reizung der sympathische Gefäßtonus herabgesetzt. Die untersuchten Antihypertensiva beeinflussten diesen Reflex in unterschiedlicher Weise.

Wie die Abbildungen erkennen lassen, ist selbst nach hohen Dosen von Pindolol und Nifedipin der Baroreflex noch auslösbar. Unter Nifedipin sind diese Reflexe bis 80 µg Nifedipin/kg signifikant erhalten und werden erst parallel zu den gegenüber der Kontrolle stark verminderten Blutdruckanstiegen geringer. Außerdem muß berücksichtigt werden, daß der Blutdruck hier bereits so weit gesunken war, daß der Baroreflex nicht mehr so stark wie am Anfang aktiviert werden konnte. Vater et al.(1972) beschrieben im Gegensatz dazu bei der Katze (Chloralose-Urethan-Narkose) eine dosisabhängige Abschwächung adrenerger pressorischer Reflexe unter Nifedipin. Allerdings war in ihren Versuchen der Blutdruck teilweise schon so niedrig (um bis zu 70% des Ausgangswertes vermindert), daß in diesem Stadium Aussagen über die Reflextätigkeit sehr fraglich waren.

Nifedipin und Pindolol zeigen also unter therapeutischen Bedingungen keine Beeinflussung der Kreislauf-Reaktivität. Diese Antihypertensiva sind somit besonders angebracht, wenn Patienten häufig orthostatische Beschwerden haben oder kollapsanfällig sind. Dies ist vorwiegend bei älteren Menschen der Fall, da hier auch eine verminderte Sensitivität der Barorezeptoren vorliegt (Conway, 1961).

Unter Prazosin, Dihydralazin und Ketanserin waren die reflektorische Bradykardie und Dilatation der Arterien deutlich gehemmt. Diese fehlende Gegenregulation äußerte sich auch darin, daß die Blutdruckanstiege nach der Noradrenalin-i.v.-Gabe gegenüber den Kontrollen zunächst erhöht waren, was besonders unter Ketanserin beobachtet werden konnte. Unter Prazosin ließ sich dieser Effekt nicht so stark darstellen, während er unter Dihydralazin völlig fehlte. Daraus läßt sich folgern, daß die alpha-antagonistische Wirkung des Prazosins bzw. die vasodilatatorische Wirkung des Dihydralazins auf jeden Fall stärker ist als die gleichzeitige Reflexhemmung.

Eine Sonderstellung nimmt die Kreislauf-Regulation unter Ketanserin ein. Der Einfluß des Ketanserins auf die Reaktivität des Kreislaufs bei Ratten wurde bereits von Kalkman et al.(1982) untersucht. Kalkman schloß dabei sowohl bei normotensiven als auch bei hypertensiven Ratten (Pentobarbital-Narkose) auf eine massive Alpha-1-Blockade durch Ketanserin, da er eine stärkere Hemmung der hypertensiven Reaktion durch den spezifischen Alpha-1-Agonisten Methoxamin als durch Noradrenalin (unspezifischer Alpha-1- und -2-Agonist) fand. Andererseits konnte er die von Van Nueten et al.(1981) in vitro an verschiedenen Gefäßen gezeigte antagonistische Fähigkeit von Ketanserin gegenüber der durch Serotonin hervorgerufenen Vasokonstriktion in vivo nicht deutlich nachweisen. Er folgerte daraus, daß für die Blutdrucksenkung durch Ketanserin (bei Ratten) hauptsächlich die Alpha-1-Blockade verantwortlich ist und hielt die Beteiligung von Serotonin-Rezeptoren für wenig wahrscheinlich. Allerdings arbeitete er in hohen Dosisbereichen (0.3-30 mg Ketanserin/kg), in denen, zumindest in unseren Versuchen, die alpha-1-antagonistische Wirkung des Ketanserins bereits voll zum Tragen kam. In unseren Versuchen wurde der durch intraarteriell und intravenös verabreichtes Noradrenalin ausgelöste Perfusionsdruckanstieg bereits nach 100 µg Ketanserin/kg deutlich gehemmt. Dagegen stellte Rampp (1984) keinen Einfluß des Ketanserins auf den durch Noradrenalin induzierten erhöhten Arteriolen-tonus der Katzen-Hinterextremität fest. Schneider (1984) fand bei der Katze sogar eine signifikante Verstärkung der Noradrenalin-Wirkung im präkapillären Bereich nach Ketanserin-Applikation (ab 250 µg Ketanserin/kg) und führte diese auf eine verminderte aktive Gegenregulierung zurück. Dies kann als weiterer Hinweis dafür gewertet werden, daß Ketanserin bei der Ratte im Gegensatz zur Katze stärkere alpha-lytische Wirkungen besitzt.

Von besonderem Interesse ist das Verhalten des Baroreflexes unter Clonidin: Während hier die periphere Reflexdilatation

durch Noradrenalin-Stoßinjektion bereits nach der niedrigsten Dosis (10 µg Clonidin/kg) völlig aufgehoben war, blieb die Reflexbradykardie über die gesamte Versuchszeit, trotz gesunkener Ausgangsfrequenzen, erhalten. Weiterhin wurde gezeigt, daß Noradrenalin den Blutdruck nach Clonidin erheblich stärker erhöhte als unter Kontrollbedingungen, sogar stärker als unter Ketanserin. Die über die Barorezeptoren vermittelte periphere Vasodilatation muß also unter Clonidin stark gehemmt sein, da trotz der reflektorischen Bradykardie die starken Blutdruckanstiege nicht verhindert werden können. Clonidin sollte deshalb nicht bei Patienten eingesetzt werden, die gegenüber zirkulierenden Katecholaminen verstärkt reagieren oder eine verminderte Katecholamin-Abbaurate aufweisen.

Zusammenfassend ergab sich somit in unseren Versuchen, daß Clonidin die arterielle orthostatische Reaktion am stärksten beeinträchtigte obwohl die Reflexbradykardie erhalten blieb. Unter Prazosin und Ketanserin war dieser Reflex ähnlich stark gehemmt. Unter Dihydralazin war die orthostatische Reaktion erst nach hohen Dosen deutlich eingeschränkt, als der Blutdruck bereits ausreichend gesenkt war.

Ob die Hemmung der Baroreflexe zentral oder peripher (im afferenten oder efferenten Teil) erfolgte, sollte nicht Gegenstand unserer Untersuchungen sein. Der Vollständigkeit halber sei hier nur erwähnt, daß vor allem zentrale Mechanismen dafür verantwortlich gemacht werden: Prazosin: Menkes et al.(1981), Dihydralazin: Bein et al.(1953), Clonidin: Kobinger und Walland (1972), Ketanserin: Schneider (1984).

C) Schlußbetrachtung

Es sollte in dieser Abhandlung keine Wertung in dem Sinne erfolgen, ein bestimmtes Antihypertensivum für die klinische Anwendung besonders hervorzuheben. Dies war allein schon aus diesem Grunde nicht möglich, weil wir nur die kardiovaskulären Wirkungen untersuchten. Vielmehr sollte die Möglichkeit geschaffen werden, durch die Gegenüberstellung der Antihypertensiva unter exakt den gleichen Versuchsbedingungen die wesentlichen hämodynamischen Merkmale qualitativ und quantitativ zu erfassen. Die Stärke und Geschwindigkeit der Änderung dieser Kreislaufgrößen ist vor allem dann von entscheidender Bedeutung, wenn Patienten mit erhöhtem Blutdruck zusätzlich andere (Kreislauf-) Erkrankungen aufweisen oder wenn bereits sekundäre hypertoniebedingte organische Veränderungen eingetreten sind. Somit können für die therapeutische Anwendung die Vor- und Nachteile dieser Medikamente in bezug auf deren Kreislaufwirkungen objektiv abgewogen und das für die jeweilige Indikation am besten geeignete Arzneimittel (oder Arzneimittel-Kombination) eingesetzt werden.

ZUSAMMENFASSUNG

An normotensiven Ratten in Chloralose-Narkose wurden die hämodynamischen Wirkungen der Antihypertensiva Hydrochlorothiazid, Pindolol, Prazosin, Ketanserin, Dihydralazin, Nifedipin, Clonidin, Alpha-Methyldopa und Captopril qualitativ und quantitativ verglichen. Dadurch sollte es ermöglicht werden, die Kreislaufwirkungen dieser Substanzen für den therapeutischen Einsatz genau abwägen zu können.

Als Meßgrößen wurden die Herzfrequenz und der Blutdruck (Messung direkt an der A. carotis communis) aufgenommen sowie der arterielle periphere Gefäßwiderstand, den wir durch strömungskonstante Perfusion des Hinterlaufs der Ratte über die A. iliaca externa bestimmten. Die Antihypertensiva wurden unter den gleichen Bedingungen in steigender Dosierung von der niedrigsten hypotensiven Dosis ausgehend intravenös (V. jugularis externa) injiziert. Dabei wurden sowohl ihre akuten injektionsbedingten als auch ihre anhaltenden Wirkungen erfaßt und miteinander verglichen.

Weiterhin wurde untersucht, wie die verschiedenen Antihypertensiva die periphere Vasokonstriktion (ausgelöst durch intraarterielle Noradrenalin-Gabe) sowie den arteriellen Barorezeptorenreflex (ausgelöst durch intravenöse Noradrenalin-Stoßinjektion) beeinflussen.

Die 3 Substanzen Hydrochlorothiazid, Alpha-Methyldopa und Captopril lösten innerhalb der Versuchszeit (2-3 Stunden) trotz hoher Dosierungen keine akuten oder anhaltenden Änderungen an den untersuchten Kreislaufparametern aus.

Die stärksten Blutdrucksenkungen wurden in unseren Versuchen mit Dihydralazin, Nifedipin und Ketanserin erzielt (Senkung um bis zu 41-45% des Ausgangswertes), während durch Prazosin, Pindolol und Clonidin der maximale Blutdruckabfall nur 32-37% des Ausgangswertes betrug. Der periphere Gefäßwiderstand blieb dabei nur unter Pindolol unbeeinflusst, während er durch

die anderen Substanzen unterschiedlich stark vermindert wurde, am stärksten durch Prazosin (um bis zu 56% des Ausgangswertes). Anhaltende Änderungen der Herzfrequenz ergaben sich nur unter Pindolol und Clonidin (maximale Senkung um ca. 100 Schläge/min, d.h. ca. 20% des Ausgangswertes).

Akute injektionsbedingte Wirkungen wurden in unseren Versuchen vor allem durch Nifedipin und Ketanserin ausgelöst. Hier sank der periphere Gefäßwiderstand sofort nach der Injektion um bis zu 13 mm Hg. Dieser Effekt war auch unter Prazosin signifikant, aber nicht so stark ausgeprägt. Clonidin löste nach der Injektion einen kurzdauernden hypertensiven Effekt aus, der mit steigender Dosierung immer intensiver wurde (Blutdruckanstieg um bis zu 46 mm Hg) und länger anhielt (mehrere Minuten). Die intravenösen Dihydralazin- und Pindolol-Injektionen verursachten nur geringfügige akute Änderungen der untersuchten Kreislaufparameter.

Alle Substanzen außer Pindolol verminderten die noradrenalin-induzierte Vasokonstriktion deutlich. Am stärksten wirkte dabei Prazosin. Die Hemmung verlief parallel zur Blutdrucksenkung. Nur unter Clonidin ging die noradrenalin-vermittelte Vasokonstriktion erst ab höheren Dosen (70 µg Clonidin/kg) deutlich zurück, wohingegen eine signifikante zentrale Wirkung (Blut- und Perfusionsdruckabfall, Bradykardie) bereits nach 10 µg Clonidin/kg eingetreten war.

Der arterielle Barorezeptorenreflex blieb unter Pindolol und Nifedipin auch nach hohen Dosen unbeeinflusst. Durch Ketanserin, Prazosin und Dihydralazin wurde dagegen die reflektorische Bradykardie und Dilatation der Arterien in ungefähr gleicher Ausprägung und parallel zum Blutdruckabfall gehemmt. Am stärksten war die Kreislauf-Gegenregulation (nach Noradrenalin-Stoßinjektion) durch Clonidin eingeschränkt, obwohl hier die Reflexbradykardie während des gesamten Versuchs unbeeinflusst blieb und nur die Reflexdilatation der Arterien gehemmt war.

SUMMARY

Comparism of the cardiovascular effects of antihypertensive drugs in normotensive rats anesthetized with chloralose

In normotensive rats anesthetized with chloralose the haemodynamic effects of the antihypertensive drugs hydrochlorothiazide, pindolol, prazosin, ketanserin, dihydralazine, nifedipine, clonidine, alpha-methyldopa and captopril were investigated qualitatively and quantitatively to get a comparison of their clinical use.

For that purpose we recordered heart rate and blood pressure, measured directly via the A. carotis communis, and the arterial, peripheral resistance by constantly arterial (A. iliaca externa) perfusing of the hindleg of the rat. The antihypertensive drugs were injected intravenously (V. jugularis externa) under the same circumstances beginning with the lowest hypotensive dosis and then increasing concentrations. In this way the acute cardiovascular effects directly after injection as well as the peristant cardiovascular effects of these substances could be recordered and compared.

Furthermore the influence of the different antihypertensive drugs on peripheral vasoconstriction (by intraarterial infusing of noradrenaline) and on the arterial baroreflex (by intravenous injection of noradrenaline) was tested.

In spite of high dosages hydrochlorothiazide, alpha-methyldopa and captopril caused no acute or persistant cardiovascular effects during the whole time of the experiment (2-3 hours).

Dihydralazine, nifedipine and ketanserin diminished blood pressure up to 41-45%, prazosin, pindolol and clonidine up to 32-37% of the pre-injection values. The peripheral resistance

only remained unchanged after pindolol-application, whereas it was diminished by the other substances, mainly by prazosin (up to 56% of the pre-injection value). Only pindolol and clonidine caused persistent changes of the heart rate: it was reduced up to about 100 beats/min (about 20% of the pre-injection value).

Nifedipine and ketanserine showed the strongest acute cardiovascular effects: They lowered the peripheral resistance up to 13 mm Hg directly after injection. This effect was also significantly shown with prazosin, but less intensive. The injection of clonidine caused a short-lasting hypertension, which was more intensive (blood pressure rise up to 46 mm Hg) and of longer duration (some minutes) after increasing concentrations. After intravenous dihydralazine- and pindolol-application there were only slight acute cardiovascular effects.

Except of pindolol all substances diminished the noradrenaline-induced vasoconstriction, mainly prazosin. With prazosin, dihydralazine, nifedipine and ketanserine the inhibition of this reaction was simultaneously accompanied by blood pressure decrease. Clonidine reduced the noradrenaline-induced vasoconstriction only in higher concentrations (70 µg clonidine/kg), whereas significantly central effects (blood- and perfusion-pressure-decrease, bradycardia) could be already showed with lower concentrations (10 µg clonidine/kg).

Even in high concentrations pindolol and nifedipine showed no influence on the arterial baroreflex. Ketanserine, prazosin and dihydralazine reduced the reflex-bradycardia and reflex-dilatation in about the same intensity and nearly simultaneously with the blood pressure decrease. The-strongest inhibition of the cardiovascular regulation (after injection of noradrenaline) was evoked by clonidine, although the reflex-bradycardia remained unchanged and only the reflex-dilatation was inhibited.

LITERATURVERZEICHNIS

1. BALDOLI, E., SARDI, A. und BIANCHI, G.
Hypotensive action of 3-Hydrazino-6-N,N-bis-(2-hydroxyethyl)-amino-pyridazine dihydrochloride (L 6150) in normotensive and hypertensive animals.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 269, 391 (1971)
2. BEAUGHARD, M., MICHELIN, M.T., TISNE-VERSAILLES, J. und LAMAR, J.C.
Comparative effects of bepridil, diltiazem, nifedipine, and verapamil on haemodynamic parameters and myocardial oxygen consumption in anesthetized dogs.
Arch. int. Pharmacodyn. 284, 276 (1986)
3. BEIN, H.J., GROSS, F., TRIPOT, J. und MEIER, R.
Experimentelle Untersuchungen über die Kreislaufwirkung der blutdrucksenkenden Hydrazinophthalazinderivate Apresolin und Nepresol.
Schweiz. Med. Wochenschr. 83, 336 (1953)
4. BILSKY, A. und WALE, J.
Two types of intrinsic sympathomimetic activity with beta-adrenoceptor blocking drugs.
Brit. J. Pharmacol. 56, 362P (1976)
5. BOCK, K.D. und GROSS, F.
Abschwächung pressorischer Wirkungen durch Sali-Diuretika.
Arch. exp. Path. Pharmacol. 238, 239 (1960)
6. BOISSER, J.R., GIUDICELLI, J.F., FICHELLE, J. und SCHMITT, H.
Cardiovascular effects of 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-2-imidazoliné hydrochloride (ST 155).
European J. Pharmacol. 2, 333 (1968)

7. BOUCKART, J.J. und HEYMANS, C.
The influence of barbiturates on the proprioceptive mechanisms of vaso-motor tone regulation.
J. of Physiol. 90, 59P (1937)
8. BRUNNER, H., HEDWALL, P.R. und MEIER, M.
Inhibition of acute effects of hydralazine by an adrenergic beta-receptor blocking agent.
Experientia 21, 136 (1965)
9. BRUNNER, H., HEDWALL, P.R. und MEIER, M.
Influence of an adrenergic beta-receptor blocking agent on the effect of various hypotensive agents in the hypertensive rat.
Experientia 21, 231 (1965)
10. BUCKINGHAM, R.E., HAMILTON, T.C. und ROBSON, R.D.
Studies on the cardiovascular effects of pindolol in DO-CA/Saline hypertensive rats.
Br. J. Pharmac. 60, 461 (1977)
11. CASE, D.B., ATLAS, S.A. und LARAGH, J.H.
Clinical experience with blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system by an oral converting-enzyme inhibitor (SQ 14225, captopril) in hypertensive patients.
Progr. Cardiovasc. Dis. 21, 195 (1978)
12. CHU, D., HOFMANN, A. und STUERMER, E.
Anaesthetised normotensive rats for the detection of hypotensive activity of a beta-adrenoceptor antagonist and other antihypertensive agents.
Arzneim.-Forsch. 28, 2093 (1978)
13. CONSTANTINE, J.W. und McSHANE, W.K.
Analysis of the cardiovascular effects of 2-(2,6-Dichlorophenylamino)-2-imidazoline hydrochloride (Catapres).
Eur. J. Pharmacol. 4, 109 (1968)

14. CONSTANTINE, J.W., McSHANE, W.K., SCRIBINE, A. und HESS, H.J.
Analysis of the hypotensive action of prazosin.
In: Onesti, G., Kim, K.E., Moyer, J.H. (Hrsg.)
Hypertension: Mechanisms and Management, S. 429
Grune and Stratton, New York (1973)
15. CONWAY, J.
Arteriosclerotic hypertension
In: Brest, A.N., Moyer, J.H. (Hrsg.)
Hypertension - recent advances: Second Hahneman Symposium
on Hypertensive Disease.
Philadelphia, 1961
16. DAVY, M., MIDOL-MONNET, M., COHEN, Y. und WEPIERRE, J.
Acute cardiovascular activity of beta-adrenoceptor blocking drugs in awake or anesthetized normotensive and hypertensive rats.
Arch. int. Pharmacodyn. 230, 257 (1977)
17. DOCHERTY, J.R., FITZGERALD, D. und O'MALLEY, K.
Age-related reduction of baroreflex tachycardia without loss of beta-adrenoceptor-mediated tachycardia in Sprague-Dawley rats.
J. Cardiovasc. Pharmacol. 8, 376 (1986)
18. DOXEY, J.C., SMITH, C.F.C. und WALKER, J.M.
Selectivity of blocking agents for pre- and postsynaptic alpha-adrenoceptors.
Br. J. Pharmacol. 60, 91 (1977)
19. ERNSBERGER, P., MEELY, M.P., MANN, J.J. und REIS, D.J.
Clonidine binds to imidazole binding sites as well as alpha-2-adrenoceptors in the ventrolateral medulla.
European J. Pharmacol. 134, 1 (1987)

20. FELIX, W.
Pharmakologie
In: Rudolfsky, G. (Hrsg.)
Zirkulation - Angewandte Angiologie
Pathophysiologie und Pharmakologie, S.63
Perimed Fachbuch-Verlagsgesellschaft mbH, Erlangen (1981)
21. FITZGERALD, J.D.
Beta-adrenoceptor antagonists.
In: Van Zwieten, P.A. (Hrsg.), S. 249
Handbook of Hypertension, Volume 3, (s.u.)
22. GANONG, W.F.
Lehrbuch der medizinischen Physiologie
Springer Verlag, Berlin/Heidelberg/New York 1974
23. GAUER, O.H., KRAMER, K. und JUNG, R.
Physiologie des Menschen
Herz und Kreislauf (Band 3)
Urban und Schwarzenberg, München-Berlin-Wien 1977
24. GIUDICELLI, J.F., SCHMITT, H. und BOISSER, J.R.
Studies on dl-4- (2-Hydroxy-3-Isopropylamino-propoxy) -indole (LB 46), a new potent beta adrenergic blocking drug.
J. Pharmacol. exp. Ther. 168, 116 (1969)
25. GREEFF, K. und KOEHLER, E.
Bewertung adrenerger Beta-Rezeptorenblocker am Kreislauf der Katze.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 270, 79 (1971)
26. GROSS, F., DRUEY, J. und MEIER, R.
Eine neue Gruppe blutdrucksenkender Substanzen von besonderem Wirkungscharakter.
Experientia 6, 19 (1950)

27. GRUEN, G. und FLECKENSTEIN, A.
Die elektromechanische Entkoppelung der glatten Gefäßmuskulatur als Grundprinzip der Coronardilatation durch 4-(2'-Nitrophenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuredimethyl-ester (Nifedipin, BAY a 1040).
Arzneim. Forsch. 22, 334 (1972)
28. GUELKER, H., KRISTEK, J., HEUER, H. und BENDER, F.
Sympathomimetic and cardiodepressant effects of acebutanol, oxprenolol, pindolol, and propranolol.
Arzneim. Forsch. 31, 1416 (1981/2)
29. GUPTA, P.D., HENRY, J.P. und MEEHAN, J.
Effects of the duration of chloralose or barbiturate anaesthesia on the maintenance of blood pressure following hemorrhage.
The Physiologist 8, 193 (1965)
30. HARA, S., SATOH, T. und KITAGAWA, H.
Dose-dependence of the effect of hydralazine on the central nervous system in rats.
J. Pharm. Pharmacol. 35, 50 (1983)
31. HARDEY, D.W. und LOKHANDWALA, M.F.
Influence of prazosin on cardiac reflex function.
Eur. J. Pharmacol. 57, 251 (1979)
32. HARRIS, D.N., HERAN, C.L. und GOLDENBERG, H.J.
Effect of SQ-14.225 an orally active inhibitor of angiotensin converting enzyme on blood pressure, heart rate and plasma renin activity of conscious normotensive dogs.
Eur. J. Pharmacol. 51, 345 (1978)

33. HEIDENREICH, O.

Pharmakologische Grundlagen der Therapie des Bluthochdrucks.

In: Gessler, U. (Hrsg.)

Differentialdiagnose und Therapie der Hypertonie

Lugano, München, 1978

34. HEISE, A. und KRONEBERG, G.

Alpha-sympathetic receptor stimulation in the brain and hypotensive activity of alpha-methyldopa.

Eur. J. Pharmacol. 17, 315 (1972)

35. HERING, H.E.

Die Änderung der Herzschlagzahl durch Änderung des arteriellen Blutdrucks erfolgt auf reflektorischem Wege.

Pflügers Arch. ges. Physiol. 206, 721 (1924)

36. HEYMANS, C. und NEIL, E.

Reflexogenic areas of the cardiovascular system.

J.A. Churchill LTD., London 1956

37. HOEFKE, W. und KOBINGER, W.

Pharmakologische Wirkungen des 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-2-imidazolin-hydrochlorids, einer neuen, antihypertensiven Substanz.

Arzneim. Forsch. 16, 1038 (1966)

38. HOLZGREVE, H.

Forum hypertonicum

Leitlinien für die Therapie

München, 1982

39. HORNING, R., PRESEK, P. und GLOSSMANN, H.

Alpha-adrenoceptors in rat brain: direct identification with prazosin.

Naunyn-Schmiedeberg Arch. Pharmacol. 308, 223 (1979)

40. IRIUCHIJIMA, J. und NUMAO, Y.
Hypotensive effects of pentobarbital and diuretics on
sympathectomized spontaneously hypertensive rats.
Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 226, 149 (1977)
41. JANDHYALA, B.S., WASHINGTON, G.F. und LOKHANDWALA, M.F.
Influence of inhibition of angiotensin-1 converting enzyme
with SQ-14.225 on the arterial blood pressure of mongrel
dogs.
Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 22, 257 (1978)
42. KAHAN, T. und HJEMDAHL, P.
Pre- and postjunctional alpha-adrenoceptor-mediated ef-
fects of prazosin, methoxamine and 6-fluoronoradrenaline
in blood-perfused canine skeletal muscle in situ.
Eur. J. Pharmacol. 133, 9 (1987)
43. KALKMAN, H.O., TIMMERMANS, P.B.M.W.M. und Van ZWIETEN, P.A.
Characterization of the antihypertensive properties of
ketanserin (R 41468) in rats.
J. Pharmacol. exp. Ther. 222, 227 (1982)
44. KIRCHHEIM, R.
Systemic arterial baroreceptor reflexes.
Physiol. Reviews 56, 100 (1976)
45. KIRPEKAR, S.M. und LEWIS, J.J.
Pharmacological properties of hydrallazine, dihydrallazine
and some related compounds.
J. Pharm. Pharmacol. 9, 877 (1957)
46. KOBINGER, W. und WALLAND, A.
Evidence for a central activation of a vagal cardiodepres-
sor reflex by clonidine.
European J. Pharmacol. 19, 203 (1972)

47. KOCH, E.B.
Die Irradiation der pressoreceptorischen Kreislaufreflexe.
Klin. Wochenschrift 6, 225 (1932)
48. KOPPERMANN, E., BRENDL, W. und THAUER, R.
Die Reaktivität des Kreislaufs in Narkose.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 260, 239 (1955)
49. KUENDIG, H., MONNIER, H., LEVIN, N.W. und CHARLTON, R.W.
Mechanism of action of ST 155 on the blood-pressure in rats.
Arzneim. Forsch. 17, 1440 (1967)
50. LANGER, S.Z.
Presynaptic receptors and their role in the regulation of transmitter release.
Br. J. Pharmac. 60, 481 (1977)
51. Van LEYSEN, J.E., AWOUTERS, F., LADWON, P.M., KENNIS, L.,
VANDENBECK, J. und JANSSEN, P.A.J.
Receptor binding profile of R 41468, a novel antagonist at 5-HT₂ receptors.
Life Science 28, 1015 (1981)
52. LI, D.M.F. und BENTLEY, G.A.
The effect of ST 155 on the active reflex vasodilatation induced by adrenaline, noradrenaline and veratrine.
European J. Pharmacol. 8, 39 (1969)
53. LOSSE, H.
Arterielle Hypertonie
In: Gross, R. und Schölmerich, P. (Hrsg.)
Lehrbuch der Inneren Medizin
5. Aufl., Stuttgart-New York, 1977

54. MEDGETT, I.C., McCULLOCH, M.W. und RAND, M.J.
Partial agonist action of clonidine on prejunctional and postjunctional alpha-adrenoceptors.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 304, 215 (1978)
55. Van MEEL, J.C.A., De JONGE, A., KALKMAN, H.O., WILFFERT, B., TIMMERMANS, P.B.M.W.M. und Van ZWIETEN, P.A.
Organic and inorganic calcium antagonists reduce vasoconstriction in vivo mediated by postsynaptic alpha-2-adrenoceptors.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 316, 288 (1981)
56. MENKES, D.B., BARABAN, J.M. und AGHAJANIAN, G.K.
Prazosin selectively antagonizes neuronal responses mediated by alpha-1-receptors in brain.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 317, 273 (1981)
57. De MEY, J.G. und VANHOUTTE, P.M.
Differences in pharmacological properties of postjunctional alpha-adrenergic receptors among arteries and veins.
Arch. Int. Pharmacodyn. 244, 328 (1980)
58. NAGAOKA, A., KIKUCHI, K. und ARAMAKI, Y.
Depressor responses of the Spontaneously Hypertensive Rats to the antihypertensive agents.
Jap. J. Pharmac. 19, 401 (1969)
59. Van NUETEN, J.M., JANSSEN, P.A.J., Van BECK, J., XHONNEUX, R., VERBEUREN, T.J. und VANHOUTTE, P.M.
Vascular effects of ketanserin (R 41468), a novel antagonist of 5-HT₂ serotonergic receptors.
J. Pharmacol. exp. Ther. 218, 217 (1981)
60. OATES, H.F., GRAHAM, R.M., STOKER, L.M. und STOKES, G.S.
Haemodynamic effects of prazosin.
Arch. Int. Pharmacodyn. 227, 41 (1977)

61. PALM, D., HELLENBRECHT, D. und QUIRING, K.
Pharmakologie des noradrenergen und adrenergen Systems
Katecholamine, Sympathomimetika, Rezeptorenblocker, Anti-
sympathotonika und andere Antihypertensiva.
In: Forth, W., Henschler, D. und Rummel, W.
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikolo-
gie, 4. Auflage
Mannheim, Wien, Zürich (1983)
62. RAMAGE, A.G.
Why do alpha-1-adrenoceptor antagonists fail to cause re-
flex tachycardia?
Br. J. Pharmacol. 77, Suppl., 323P (1982)
63. RAMPP, T.
Die Wirkung von Ketanserin an peripheren Gefäßen.
Diss. med. München 1984
64. REID J.L.
Alpha-adrenergic receptors and blood pressure control.
Am. J. Cardiol. 57, 6E-12E (1986)
65. REIS, H.E. und Van ZWIETEN P.A.
Hypotensive effect of hydralazine, injected into the ver-
tebral artery of the cat.
Arch. Int. Pharmacodyn. 169, 495 (1967)
66. SARRE, H.J.
Pathogenese und Pathophysiologie der Hypertonieformen
In: Gessler, U. (Hrsg.)
Differentialdiagnose und Therapie der Hypertonie
Lugano, München, 1978

67. SCHNEIDER, E.M.

Zur Reaktivität des Kreislaufs unter Ketanserin, einem neuen Serotonin-Antagonisten.
Diss. med. vet. München
IDEA-Verlag GmbH, Puchheim 1984

68. SHEPERD, T.J. und VANHOUTTE, P.M.

The human cardiovascular system
Raven Press, New York 1980

69. SORKIN, E.M., CLISSOLD, S.P. und BROGDEN, R.N.

Nifedipine
A Review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy, in ischaemic heart disease, hypertension and related cardiovascular disorders.
Drugs 30, 182 (1985)

70. STARKE, K.

Alpha-sympathomimetic inhibition of adrenergic and cholinergic transmission in the rabbit heart.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 274, 18 (1972)

71. SWEET, C.S. und BLAINE, E.H.

Angiotensin converting enzyme inhibitors.
In: Van Zwieten, P.A. (Hrsg.) S. 343
• Handbook of Hypertension, Volume 3, (s.u.)

72. THIELE, U.G.

Zum Mechanismus der Blutdrucksenkung durch Ketanserin.
Diss. med. vet. München 1983

73. TIMMERMANS, P.B.M.W.M.

Centrally acting hypotensive drugs.
In: Van Zwieten, P.A. (Hrsg.), S. 102
Handbook of Hypertension, Volume 3, (s.u.)

74. TIMMERMANS, P.B.M.W.M. und Van ZWIETEN, P.A.
Alpha-adrenoceptor antagonists.
In: Van Zwieten, P.A.' (Hrsg.), S. 239
Handbook of Hypertension, Volume 3, (s.u.)
75. TSCHOEPE, W. und WEBER, E.
Klinische Pharmakologie der antihypertensiven Pharmakotherapie.
In: Rosenthal, J. (Hrsg.)
Arterielle Hypertonie
3. Aufl., Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo, 1986
76. U'PRICHARD, D.C., CHARNESS, M.E., ROBERTSON, D. und SNYDER, S.
Prazosin: differential affinities for two populations of alpha-adrenergic receptor binding sites.
Eur. J. Pharmacol. 50, 87 (1978)
77. VATER, W., KRONEBERG, G., HOFFMEISTER, F., KALLER, H., MENG, K., OBERDORF, A., PULS, W., SCHLOSSMANN, K. und STOEPEL, K.
Zur Pharmakologie von 4-(2'-Nitrophenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonäuredimethyl-ester (Nifedipin, BAY a 1040).
Arzneim. Forsch. 22, 334 (1972)
78. WALI, F.A., SUER, A.H. und GREENIDGE, E.
Verapamil, diltiazem and nifedipine inhibit vascular responses to noradrenaline, acetylcholine and 5-hydroxytryptamine in human saphenous vein.
Pharmac. Res. Comm. 18, 1123 (1986)

79. WATANABE, T.X. und SOKABE, H.

Acute vasodepressor effect of D-3-mercapto-2-methylpropionyl-1-proline (SQ14.225) in the stroke-prone substrain of spontaneously hypertensive rats.

Jpn. J. Pharmacol. 29, 133 (1979)

80. ZANDBERG, P.

Animal models in experimental hypertension: relevance to drug testing and discovery.

In: Van Zwieten, P.A. (Hrsg.), S. 6

Handbook of Hypertension, Volume 3, (s.u.)

81. Van ZWIETEN, P.A.

Handbook of Hypertension

Volume 3: Pharmacology of antihypertensive drugs

Elsevier, Amsterdam-New York-Oxford, 1984

Mein besonderer Dank gilt an dieser Stelle Herrn Professor Dr. W. Felix für die stets gewährte freundliche Hilfe und Beratung bei der Durchführung der Arbeit.

Herrn Professor Dr. A. Petter danke ich für die Durchsicht und für die Anteilnahme am Gelingen der Arbeit.

Frau Dr. Schneider, Frau Steigerwald und Frau Schubert danke ich herzlich für die ständige Hilfsbereitschaft und erfahrene Mitarbeit bei allen technischen und organisatorischen Aufgaben.

Bei Herrn Bauer bedanke ich mich für die kollegiale und freundschaftliche Zusammenarbeit bei der Durchführung der Versuche.

LEBENS LAUF

Geboren: am 4. März 1959 in Eppenreuth

Eltern: Landwirt Hans Hain
Hausfrau Ilse Hain, geb. Heinz

Schul Ausbildung: 1965 - 1970 Volksschule Eppenreuth
1970 - 1979 Markgraf-Georg-Friedrich-
Gymnasium in Kulmbach
Juni 1979 Abitur

Wehrdienst: Juli 1979 - September 1980

Studium: WS 1980/81 - WS 1985/86 Studium der
Tiermedizin an der LMU München
November 1985 Staatsexamen

Approbation: Februar 1986

